F. RÖHMANN

BIOCHEMIE

Oxford Street,
NDON, W.C.

22102027757

Med
K12591

M. H. Gordon

Biochemie.

Biochemie.

Ein Lehrbuch

für Mediziner, Zoologen und Botaniker

von

Dr. F. Röhmann,

a. o. Professor an der Universität und Vorsteher der chemischen Abteilung des physiologischen Instituts zu Breslau.

Mit 43 Textfiguren und 1 Tafel.

Berlin.

Verlag von Julius Springer.

1908.

Alle Rechte, insbesondere das der
Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welMOmec
Call No.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Vorwort.

Die Studierenden der Medizin, Zoologie und Botanik erhalten in Deutschland ihren Unterricht in der Chemie an den meisten Universitäten gemeinsam mit den Studierenden der Chemie. Dies wird vielfach als unzweckmäßig empfunden, da in dem Kolleg, welches vom Chemiker für Chemiker gelesen wird, auf die Bedürfnisse der Chemiker, aber nicht genügend auf die Bedürfnisse derjenigen, die sich den biologischen Fächern widmen wollen, Rücksicht genommen werde. Das Kolleg, besonders das über organische Chemie, sei zu ausführlich und enthalte vieles, was wohl für den Chemiker von Wert, für den Biologen aber überflüssig sei. Die Gebiete, auf denen sich die biologische Forschung bewege, fänden nicht die wünschenswerte Berücksichtigung.

Diese Klage ist nur zum Teil berechtigt. Das Kolleg über organische Chemie ist für alle Zuhörer, auch für die Chemiker ein Kolleg für Anfänger. Bei dem gewaltigen Umfange, den die Chemie schon jetzt angenommen hat, ist der Lehrer der Chemie im Hinblick auf die Zeit, welche ihm für seine Vorlesung zur Verfügung steht, gezwungen, sich in der Auswahl seines Stoffes Beschränkung aufzuerlegen. Es wird von seinem Geschick als Lehrer abhängen, ob er den Anforderungen seiner verschiedenartig zusammengesetzten Zuhörerschar, soweit es sich um eine Einführung in die organische Chemie handelt, gerecht wird oder nicht.

Aber auch in dem besten Kolleg der organischen Chemie werden biologische Fragen, soweit sie mit der Chemie im Zusammenhang stehen, zwar gestreift, doch nicht mit der nötigen Gründlichkeit behandelt werden können. Der Chemiker überläßt dies dem Physiologen. Der Physiologe hat aber ebenfalls in seinem Kolleg ein außerordentlich großes Tatsachenmaterial zu verarbeiten. Gewiß soll jeder Physiologe die Tatsachen der Biologie, die mit chemischen Hilfsmitteln gewonnen worden sind, kennen. Er wird aber nach der ganzen Art der Anlage seines Kollegs nur einen Teil dieser Tatsachen verwerten können und wird dies in einer s e i n e n Zwecken entsprechenden Weise tun.

Der Physiologe, wenn er wirklich Physiologe ist, ist ferner unmöglich imstande, der Entwickelung der C h e m i e zu folgen. Er ist infolgedessen auch nicht imstande, diejenigen chemischen Methoden

weiterzubilden oder zu schaffen, welche der Auffindung neuer Tatsachen in der Biologie dienen sollen und Schüler heranzubilden, welche befähigt sind mit den Hilfsmitteln der organischen Chemie biologische Fragen zu bearbeiten.

Aus dieser Sachlage ergeben sich die Aufgaben des physiologischen Chemikers.

Um im besonderen zu zeigen, wie sich etwa nach meiner Auffassung die Hauptvorlesung des physiologischen Chemikers zu gestalten hat, habe ich mich trotz mancher Bedenken entschlossen, das vorliegende Lehrbuch der Biochemie abzufassen. In ihm werden in knapper Form die wichtigsten Tatsachen der physiologischen Chemie in einer anderen Weise, als dies bisher zu geschehen pflegt, dargestellt.

Die Darstellung geht aus von der organischen Chemie. Ihre Kenntnis wird aus praktischen Gründen nicht vorausgesetzt. An die Tatsachen der organischen Chemie reihen sich die Ergebnisse physiologisch-chemischer Forschung. Es werden die wichtigsten Stoffe, die sich im Tierkörper und in der Pflanze finden, beschrieben, sowie die Vorgänge geschildert, durch die sie im Leben der Organismen entstehen oder in deren Stoffwechsel zerstört werden. Durch die Bezugnahme auf die organische Chemie soll das Verständnis für die biologischen Vorgänge vertieft werden. Der Leser soll sehen, wie der Chemiker Stoffe aufbaut und erfahren, was wir über den Aufbau derselben Stoffe in der Natur wissen. Ebenso soll er die Art und Weise des Abbaus im Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere kennen lernen und sie mit dem rein chemischen Abbau vergleichen. Mag hierbei zunächst die ganze Unvollkommenheit der physiologischen Chemie hervortreten, so hat diese Art der Darstellung, wie mir scheint, den Vorteil, daß sie sowohl den Chemiker wie den Biologen zu neuen Fragestellungen anregt. Zugleich ermöglicht sie es, Tatsachen zur Geltung zu bringen, welche weder in der Chemie noch in der Physiologie eine Berücksichtigung finden und doch für eine weitere Entwickelung der Biologie von Nutzen sein können.

Auch die Methoden der physiologisch-chemischen Forschung finden Berücksichtigung. Sie werden meist nicht so ausführlich geschildert, um als Anleitung beim wissenschaftlichen Arbeiten zu dienen, sondern nur soweit als es nötig ist, um eine Vorstellung von den Wegen zu geben, auf denen die mitgeteilten Tatsachen gefunden wurden. Demjenigen, der selbst arbeitet, wird dies zur Orientierung genügen. Er wird sehen, welche Methoden vorhanden sind, und beurteilen, inwieweit sie seinen Zwecken entsprechen. Mit Hilfe der Literaturhinweise wird er leicht die Orte finden, an denen die Methoden ausführlicher beschrieben sind.

Breslau, September 1908.

F. Röhmann.

Inhaltsverzeichnis.

1. Kapitel.

Einiges von der Methodik.

Seite

1. Einleitung 1
2. Aufsuchung chemischer Stoffe in den Organen und Flüssigkeiten des Körpers 3
3. Prüfung der Stoffe auf ihre elementaren Bestandteile 4
4. Elementaranalyse organischer Stoffe 6

a) Bestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff 6. b) Bestimmung von Stickstoff 9. c) Bestimmung von Schwefel 13. d) Bestimmung von Phosphor 13. e) Bestimmung der Halogene 15. f) Bestimmung der Asche 15.

5. Berechnung der „atomistischen Verhältnisformel“ 16
6. Bestimmung des Molekulargewichts 17

2. Kapitel.

Die Grenzkohlenwasserstoffe.

Methan 20
Halogenderivate des Grubengases 21
Metallorganische Verbindungen 22
Eigenschaften der Grenzkohlenwasserstoffe 24
Entstehung der natürlich vorkommenden Grenzkohlenwasserstoffe . . . 24

Einwertige Alkohole.

Synthese einwertiger Alkohole 26
Eigenschaften der einwertigen Alkohole 27
Halogenalkyle 28
Strukturisomerie 29

Mehrwertige Alkohole 30

3. Kapitel.

Gesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n}O_2$ 33

Ungesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n-2}O_2$.

Charakteristische Eigenschaften der ungesättigten Verbindungen 41

Ungesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n-4}O_2$ und $C_nH_{2n-6}O_2$. . 45

Seite

4. Kapitel.

Ester.

Ester anorganischer Säuren und einwertiger Alkohole 46
Ester organischer Säuren und einwertiger Alkohole 47
Das Vorkommen von Estern einwertiger Alkohole in der Natur 50

a) Ester der flüchtigen Fettsäuren und kohlenstoffärmeren Alkohole 50. b) Ester hochmolekularer Fettsäuren und kohlenstoffreicherer Alkohole. Die Wachsarten 50.

5. Kapitel.

Chemie der Fette.

1. Synthese der Fette 57
2. Allgemeine Eigenschaften der Fette 59
3. Methoden zur Charakterisierung der Fette 61

a) Schmelz- und Erstarrungspunkt 61. b) Säurezahl 63. c) Verseifungszahl (Köttstorferzahl) 63. d) Bestimmung der hochmolekularen Alkohole (des „Unverseifbaren“) 65. e) Die Jodzahl 65. f) Reichert-Meißlsche Zahl 66. g) Azetylzahl 67.

4. Aufsuchung der Bestandteile der Fette 68

a) Elaidinprobe 69. b) Hexabromidprobe 69. c) Fraktionierung von Fetten 69. d) Trennung der Fettsäuren 70. e) Nachweis und Bestimmung des Glyzerins 71.

6. Kapitel.

Übersicht über die Tier- und Pflanzenfette.

1. Tierfette 73
2. Pflanzenfette 75

a) Feste Pflanzenfette 75. b) Nicht trocknende Pflanzenöle 76. c) Trocknende Pflanzenöle 77. d) Halbtrocknende Pflanzenöle 77. e) Krotonöl und Rizinusöl 78.

7. Kapitel.

Physiologie des Fettes.

1. Bildung des Fettes in der Pflanze und im Tier aus Kohlehydraten . . 80
2. Übergang von Nahrungsfett in das Fettgewebe und die Organe von Tieren 81
3. Vergleich des Fettes normal ernährter Tiere mit der Beschaffenheit ihrer Nahrung 84
4. Fermentative Spaltung der Fette im Darmkanal, ihre Bedeutung für die Aufnahme des Fettes durch das Darmepithel. Synthese der Fette aus Fettsäuren in der Darmschleimhaut 89.
5. Aufnahme des Fettes durch andere tierische und pflanzliche Zellen . . 93
6. Abbau der Fette im Organismus 95

8. Kapitel.

Lezithine.

1. Chemie der Lezithine 99

a) Darstellung und Eigenschaften der Lezithine 99. b) Die Spaltungsprodukte des Lezithins 101.

2. Physiologie der Lezithine 104

Seite

9. Kapitel.

Die einfachen Zuckerarten.

1. Struktur der einfachen Zuckerarten 111
2. Kurzer Überblick über die einfachen Zuckerarten 113
3. Allgemeine Eigenschaften der einfachen Zuckerarten 114
4. Die physiologisch wichtigeren Zuckerarten 119

Pentosen 119. Methylpentosen 124. Aldohexosen $C_6H_{12}O_6$ 125. Ketohexosen 127. Zucker mit mehr als 6 Kohlenstoffatomen 129.

Die einbasischen Säuren der Zuckergruppe . . . 130

Die zweibasischen Säuren der Zuckergruppe . . . 131

10. Kapitel.

Die Konfiguration der Zuckerarten 134

11. Kapitel.

Die Synthese des Traubenzuckers in der Pflanze . . 141

12. Kapitel.

Die Bedeutung von Struktur und Konfiguration der Zucker für die alkoholische Gärung 147

Die Bedeutung der Konfiguration und Struktur chemischer Verbindungen, im besonderen der Zucker, für ihr Verhalten im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel . . . 151

Sterische Umlagerungen im Organismus 153

13. Kapitel.

Tatsachen und Hypothesen, betreffend den Abbau der Monosaccharide im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

1. Oxydation des Traubenzuckers durch Oxydasen 160
2. Verhalten der den Zuckern entsprechenden mehrwertigen Alkohole im Organismus 161
3. Das Verhalten der Aldonsäuren im Organismus 163
4. Verhalten der bei der Oxydation von Zucker entstehenden Dikarbonsäuren im Organismus 165
5. Die Zersetzung der einfachen Zuckerarten durch Spaltpilze 167

a) Milchsäuregärung 167. b) Buttersäuregärung 172.

6. Entsteht im Körper der Tiere oder Pflanzen Alkohol? 178
7. Die Mitwirkung stickstoffhaltiger Substanzen beim Abbau des Traubenzuckers im Organismus 180

14. Kapitel.

Bildung von Fett aus Kohlehydraten 183

Bildung von Kohlehydraten aus Fett 185

Seite

15. Kapitel.

Glykoside 187

Glykuronsäure 191

Gepaarte Glykuronsäuren 193

16. Kapitel.

Disaccharide $C_{12}H_{22}O_{11}$.

1. Nicht reduzierende Disaccharide 203
2. Reduzierende Disaccharide 207

Kristallisierende Polysaccharide 211

17. Kapitel.

Stärke $(C_6H_{10}O_5)_x$ 212

18. Kapitel.

Glykogen $(C_6H_{10}O_5)_y$.

1. Vorkommen, Eigenschaften, Bestimmung des Glykogens 219
2. Bildung des Glykogens in der Leber 224
3. Der Abbau des Glykogens in der Leber 227
4. Bildung von Glykogen im Muskel 234
5. Abbau des Glykogens im Muskel 236

Das „Glykogen“ der Hefe 238

Inulin 239

19. Kapitel.

Zellulosen und Hemizellulosen 242

Pflanzenschleime. Pektinstoffe. Gummiarten . . . 245

20. Kapitel.

Tunizin 250

Chitin und Glykosamin 250

21. Kapitel.

Säureamide 260

α-Aminosäuren.

1. Synthese und allgemeine Eigenschaften 261
2. Übersicht über die Aminosäuren 264

a) Aminosäuren der Monokarbonsäuren der Fettreihe 264. b) Aminosäuren von Dikarbonsäuren und ihre Amide 267. c) Aminosäuren der aromatischen Reihe 268.

Seite

Oxyaminosäuren 269

a) Monokarbonsäuren 269. b) Dikarbonsäuren 271.

22. Kapitel.

Trennung und Darstellung der Aminosäuren.

1. Abscheidung als Quecksilber- oder Kupferverbindungen 272
2. Nachweis und Bestimmung der Aminosäuren im Harn 273
3. Die Estermethode von E. Fischer 274

Die bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes entstehenden Aminosäuren 276

Die Aminosäuren im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel 278

23. Kapitel.

Diaminosäuren.

1. Diaminomonokarbonsäuren $C_nH_{2n+2}O_2N_2$ 285
2. Diaminodikarbonsäuren und Oxydiaminodikarbonsäuren 288

Diamine $C_nH_{2n+4}N_2$ 289

Das Arginin $C_6H_{14}N_4O_2$ 291

Die Hexonbasen als Spaltungsprodukte der Eiweißkörper.

1. Abscheidung und Trennung von Arginin, Histidin und Lysin . . . 293
2. Über die Mengen von Arginin, Histidin, Lysin, die bei der Spaltung der verschiedenen Eiweißstoffe entstehen 295
3. Bestimmung der Verteilung des Stickstoffs auf die hydrolytischen Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe nach W. Hausmann 298

Arginin, Histidin und Lysin im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel 300

24. Kapitel.

Peptide 303

25. Kapitel.

β-Oxybuttersäure $C_4H_8O_3$ 310

Azetessigsäure $C_4H_6O_3$ 312

Azeton C_3H_6O 315

Die Entstehung der β-Oxybuttersäure im Stoffwechsel 317

Bildung von Azeton aus Eiweißspaltungsprodukten . 321

26. Kapitel.

Harnstoff CON_2H_4 325

Bildung des Harnstoffs im Tierkörper 329

Seite

27. Kapitel.

Uraminosäuren 340

Guanidin CH_5N_3 342

Kreatin $C_4H_9N_3O_2$ 345

Kreatinin $C_4H_7N_3O$ 347

Bildung von Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel 348

28. Kapitel.

Die schwefelhaltigen Verbindungen des Tierkörpers.

1. Der oxydierte und nicht oxydierte Schwefel des Harns 353
2. Rhodanwasserstoffsäure $N \vdots C \cdot SH$ 355

Wie entstehen die Rhodanate im Organismus? 356.

3. Zystin $[C_3H_6O_2NS]_2$ 361
4. Taurin $C_2H_7O_3NS$ 367
5. Merkaptane 368
6. Sulfide 369
7. Bildung und Umwandlung des Zystins im Stoffwechsel 370

29. Kapitel.

Die schwefelhaltigen Verbindungen der Pflanzen . . 377

30. Kapitel.

Stoffe der aromatischen Reihe.

1. Das Benzol und seine Homologen 382
2. Halogene der Benzolkohlenwasserstoffe 385
3. Sulfosäuren 386
4. Nitroverbindungen 386
5. Phenole 387
6. Aromatische Alkohole, Aldehyde und Ketone 392
7. Die Benzoesäure und ihre Homologen 395
8. Phenolkarbonsäuren 397
9. Aromatische Säuren, deren Karboxylgruppe in einer gesättigten oder ungesättigten Seitenkette enthalten ist 401

a) Phenylfettsäuren und Abkömmlinge 402. b) Oxyphenylfettsäuren und Abkömmlinge 404. c) Alkaptonsäuren. 1 – 4 Dioxyphenylsäuren 2 406.

31. Kapitel.

Verhalten des Benzols und seiner Homologen, sowie deren Halogen- und Nitroderivate im Tierkörper . . . 408

Verhalten aromatischer Alkohole, Aldehyde und Ketone im Tierkörper 412

Verhalten der Phenole im Tierkörper 416

Seite

Paarung der aromatischen Monokarbonsäuren mit Glykokoll 422

Die Bedingungen für die Paarung der aromatischen Säuren mit Glykokoll 424.

32. Kapitel.

Abbau der aromatischen Aminosäuren im Organismus.

1. Abbau der aromatischen Aminosäuren durch die Fäulnis 427
2. Fütterungsversuche mit aromatischen Aminosäuren 429
3. Die aromatischen Substanzen des Harns bei schweren Stoffwechselstörungen 433
4. Die Alkaptonurie 433
5. Alkaptonbildung durch pflanzliche und tierische Oxydasen 437

Adrenalin $C_9H_{13}NO_3$ 440

33. Kapitel.

Das Tryptophan und seine Abbauprodukte . . . 444

Das pflanzliche Indikan 452

Synthesen des Indigo 453

Über die Herkunft der aromatischen und indigobildenden Substanzen des Harns 455

Die Kynurensäure 458

34. Kapitel.

Aminobenzoesäuren und aromatische Basen . . . 463

Verhalten der aromatischen Aminbasen und der Anilide im tierischen Organismus 466

35. Kapitel.

Organische Farbstoffe.

1. Nitrofarbstoffe 473
2. Azofarbstoffe 474

   Aminoazofarbstoffe 478. Oxyazofarbstoffe 479. Disazo-(Tetrazo-) Farbstoffe 479. P. Ehrlichs Diazoreaktion 480.

3. Farbstoffe der Di- und Triphenylmethangruppe 481

   a) Rosaniline 482. b) Rosolsäuren 486. c) Phtaleine 486.

4. Chinonimidfarbstoffe 488

   a) Indophenole und Indamine 488. b) Thiazine 491. c) Azinfarbstoffe 493. Einiges über die Anwendung der sauren und basischen Farbstoffe in der Histologie 495.

5. Anthrachinonfarbstoffe 497

Seite

36. Kapitel.

Alizyklische Verbindungen.

1. Zyklohexanole 503

Über die Entstehung der Zyklohexanole im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel und ihren Abbau 506.

2. Zyklohexanolkarbonsäuren 507
3. Abkömmlinge der hydrierten Zymole 508

a) Monozyklische Terpenkohlenwasserstoffe 509. b) Polyzyklische Terpenkohlenwasserstoffe 511. c) Ketone und Alkohole der monozyklischen hydrierten Zymole 512. d) Alkohole und Ketone der polyzyklischen hydrierten Zymole 514.

4. Das Verhalten der zyklischen Terpenkörper im tierischen Organismus 516

Terpenkörper mit offenem Ringe (Olefinische Kampherarten) 520

37. Kapitel.

Gruppe des Pyrrols 527

Gruppe des Pyrazols 529

Gruppe des Glyoxalins (Imidazols) 529

1. Glyoxaline 529
2. Hydrierte Glyoxaline 533

38. Kapitel.

Gruppe des Pyridins 542

Diazine 547

1. Pyrazine 547
2. Pyrimidine 549
3. Hydropyrimidine 554

39. Kapitel.

Purine.

1. Übersicht über die Purine 558

Halogenpurine 559. Oxypurine 559. Aminopurine 564. Aminooxypurine 566.

2. Über das Vorkommen der Purine in tierischen Geweben 567
3. Bildung und Umwandlung der Purine in den Geweben 570
4. Die Purine des Harns 575
5. Die Purine im Stoffwechsel der Säugetiere 578

a) Abstammung der Purine des Körpers aus den Purinen der Nahrung 578. b) Synthetische Bildung von Purinen im Säugetierorganismus 581.

6. Die Purine im Stoffwechsel der Vögel 582
7. Die Synthese der Purine im Tierkörper 583
8. Die Purine der Pflanzen 587

Seite

40. Kapitel.

Methylpurine.

1. Vorkommen und Eigenschaften der Methylpurine 589
2. Über die Bildung von Methylpurinen in gewissen Pflanzen 594
3. Über das Vorkommen und die Entstehung von Methylpurinen im Tierkörper 596

41. Kapitel.

Protagon 599

Cholesterine 601

Phytosterine 607

42. Kapitel.

Gallensäuren 610

43. Kapitel.

Das Hämoglobin und seine Abkömmlinge . . . 617

Zersetzungsprodukte des Hämoglobins 628

44. Kapitel.

Gallenfarbstoffe 639

Die Beziehungen des Gallenfarbstoffs zum Blutfarbstoff 643.

Chlorophyll 645

45. Kapitel.

Protamine 652

Histone 654

Die einfachen, phosphorfreien Eiweißstoffe . . . 656

a) Eigenschaften der Albumine und Globuline 656. b) Einwirkung von verdünnten Säuren und Alkalien sowie überhitztem Wasserdampf auf Albumin und Globulin 667. c) Fermentative Spaltung der Albumine und Globuline 670. d) Einiges über die Struktur des Eiweißmoleküls 675. e) Halogenierung von Albumin und Globulin 680. f) Nitrierung von Albumin und Globulin 683. g) Oxydation von Albumin und Globulin 683.

46. Kapitel.

Die einfachen, phosphorhaltigen Eiweißstoffe.

1. Das Kasein der Kuhmilch 687
2. Das Kasein aus Frauenmilch 695
3. Vitelline 696
4. Ichthuline 699

Seite

47. Kapitel.

Die zusammengesetzten Eiweißstoffe.

1. Mukoide 702
   a) Muzine 702. b) Phosphomukoide 706. c) Chondromukoide 707.
2. Nukleoproteide 709

48. Kapitel.

Albuminoide.

1. Keratine 719
2. Elastin 722
3. Kollagen und Glutin 723
4. Spongin 728
5. Kornein 729
6. Konchiolin 730
7. Bestandteile der Seide 730

Namenverzeichnis 733

Sachverzeichnis 756

Berichtigungen 768

1. Kapitel.

Einiges von der Methodik. 1. Einleitung. 2. Aufsuchung chemischer Stoffe in den Organen und Flüssigkeiten des Körpers. 3. Prüfung der Stoffe auf ihre elementaren Bestandteile. 4. Elementaranalyse. 5. Atomistische Verhältnisformel. 6. Molekulargewicht.

Einiges von der Methodik.

1. Einleitung.

Bei der Erforschung der Lebewesen hat man zu unterscheiden zwischen Stoffen und Vorgängen. Da die Vorgänge durch die Eigenschaften der Stoffe bedingt sind, so wird man einen Einblick in erstere nur gewinnen, wenn man die Eigenschaften der letzteren genau kennt. Die Erforschung der Stoffe in den lebenden Organismen ist die erste Aufgabe der physiologischen Chemie, ihre weitere die Vorgänge in Lebewesen festzustellen, soweit sie chemischer Natur sind.

Hierbei tritt uns eine Schwierigkeit entgegen, die zunächst unüberwindlich erscheint. Jeder Versuch die stoffliche Natur einer Zelle festzustellen, führt zu ihrer Zerstörung. Schon in dem Augenblick, wo wir ein Organ dem Körper entnehmen, beginnt es abzusterben, es treten Veränderungen in ihm ein, die sich unserer Beurteilung entziehen. Behandeln wir die Zelle, um irgend einen Bestandteil zu erhalten, mit einem anscheinend noch so unschuldigen Lösungsmittel, so bewirken wir ihre vollkommene Zerstörung. Das, was wir vor uns haben, sind Bruchstücke eines höchst kunstvoll gebauten Gebildes. Es aus seinen Bruchstücken wieder aufzubauen ist unmöglich.

Für manche Forscher kommt eine andere Schwierigkeit hinzu. Sie stellen sich vor, daß die Stoffe, welche die Träger der Lebensvorgänge sind, die Eiweißstoffe, sich während des Lebens in einem anderen Zustande befinden als nach dem Tode. Während des Lebens befänden sich ihre Atomgruppen in Schwingungszuständen, sie reagierten unter Mitwirkung des Sauerstoffs miteinander; im Moment des Todes träten innerhalb der Moleküle Veränderungen ein, welche zur Stilllegung der intramolekularen Vorgänge führten. Nichts zwingt uns, eine solche Vorstellung als richtig anzuerkennen. Mag sie manchem

Physiologen notwendig erscheinen, für den physiologischen Chemiker würde sie eine Lähmung seiner Forschung bedeuten. Denn wenn sie richtig wäre, so wäre es unmöglich einen Einblick in die angenommenen Bewegungsvorgänge zu gewinnen. Es wäre für den Physiologen ziemlich gleichgültig, ob sich der Chemiker bemüht, die Natur der Zelltrümmer zu erforschen. Der Physiologe würde zwar nicht leugnen, daß auch für ihn jene Forschungen eine gewisse Bedeutung haben, aber zu einer Enträtselung der Lebensvorgänge könnten sie nicht führen.

Der physiologische Chemiker muß sich auf den Standpunkt stellen, daß die Stoffe, die er aus den Zellen gewinnt, zwar Bruchstücke verwickelter Verbindungen sein können, daß sie aber im wesentlichen als solche in den Zellen enthalten waren und daß diese Stoffe selbst oder ihre Muttersubstanzen innerhalb des Körpers nicht anders reagieren, als sie außerhalb des letzteren unter den gleichen Bedingungen reagieren würden. Die Erforschung der Eigenschaften dieser Stoffe, wenn auch zunächst nur in ihren Bruchstücken ist die Voraussetzung für das Verständnis ihres Verhaltens bei den Vorgängen im lebenden Organismus.

Eine weitere große Schwierigkeit für die physiologisch-chemische Forschung liegt in der Mannigfaltigkeit und Geschwindigkeit, mit welcher sich die chemischen Reaktionen im lebenden Organismus abspielen. Eine Reaktion greift in die andere, ähnlich den Rädern in einer höchst kompliziert zusammengesetzten Maschine. Wir kennen den Körper, den wir reagieren lassen, wir kennen Endprodukte, die aus ihm entstehen. Ein Zuckermolekül z. B. tritt in eine Muskelzelle ein, Kohlensäure tritt aus. Aber die Zwischenprodukte, die uns über den Verlauf der Reaktion Aufschlüsse geben könnten, gelingt es uns nicht zu fassen. Diese Schwierigkeit läßt sich meist nur unvollkommen überwinden. Oft genug müssen wir uns mit indirekten Beweisführungen, Analogie- und Wahrscheinlichkeitsschlüssen, wenigstens vorläufig, begnügen. Als einen Erfolg betrachten wir es, wenn es gelingt, eine Reaktion, die der lebende Organismus ausführt, mit ähnlichen Hilfsmitteln wie sie Lebewesen zur Verfügung stehen, außerhalb des Körpers zu verwirklichen. Wir sind dann geneigt, den Schluß zu machen, daß der Vorgang in ähnlicher Weise auch im lebenden Körper stattfindet, ein Schluß, dem selbstverständlich immer eine gewisse Unsicherheit anhaftet.

Die Erforschung der chemischen Zusammensetzung der Organismen und der Lebensvorgänge befindet sich noch in ihren ersten Anfängen. So außerordentlich schwierig sie ihrem Wesen nach auch erscheint und so bewußt sich der Forscher dieser Schwierigkeiten ist, für unüberwindlich kann und darf er diese Schwierigkeiten nicht anerkennen.

Die Hilfsmittel, die dem physiologischen Chemiker zur Verfügung stehen, sind die gleichen wie die des reinen Chemikers. Er kann in die Lage kommen, jede beliebige Methode aus der anorganischen oder organischen Chemie anwenden zu müssen um ein Produkt aus dem Tier- oder Pflanzenreich zu charakterisieren, er wird aber oft genug gezwungen sein, die vorhandenen Methoden für seine Zwecke weiter auszubilden, oder sich neue Methoden zu schaffen.

Handelt es sich um die Erforschung chemischer Vorgänge in den Organismen, so stehen ihm als weitere Hilfsmittel die Methoden des Biologen zur Verfügung. Substanzen werden in den gesunden oder kranken Organismus eingeführt und die Veränderungen, welche sie erleiden, untersucht. Gifte werden benutzt, um den Ablauf der chemischen Vorgänge zu beeinflussen. Krankhafte Störungen des Stoffwechsels gestatten Schlüsse auf den normalen Stoffwechsel u. a. m.

2. Aufsuchung chemischer Stoffe in den Organen und Flüssigkeiten des Körpers.

Die tierischen und pflanzlichen Zellen, ebenso die Flüssigkeiten, welche sie umspülen und durchtränken, und weiter die Sekrete und Exkrete, welche von den Organen gebildet werden, bestehen aus Gemischen verschiedenartiger Stoffe, die, wie z. B. die Zellmembranen oder die Bestandteile des Skeletts fest sind oder sich in echten oder kolloidalen Lösungen befinden.

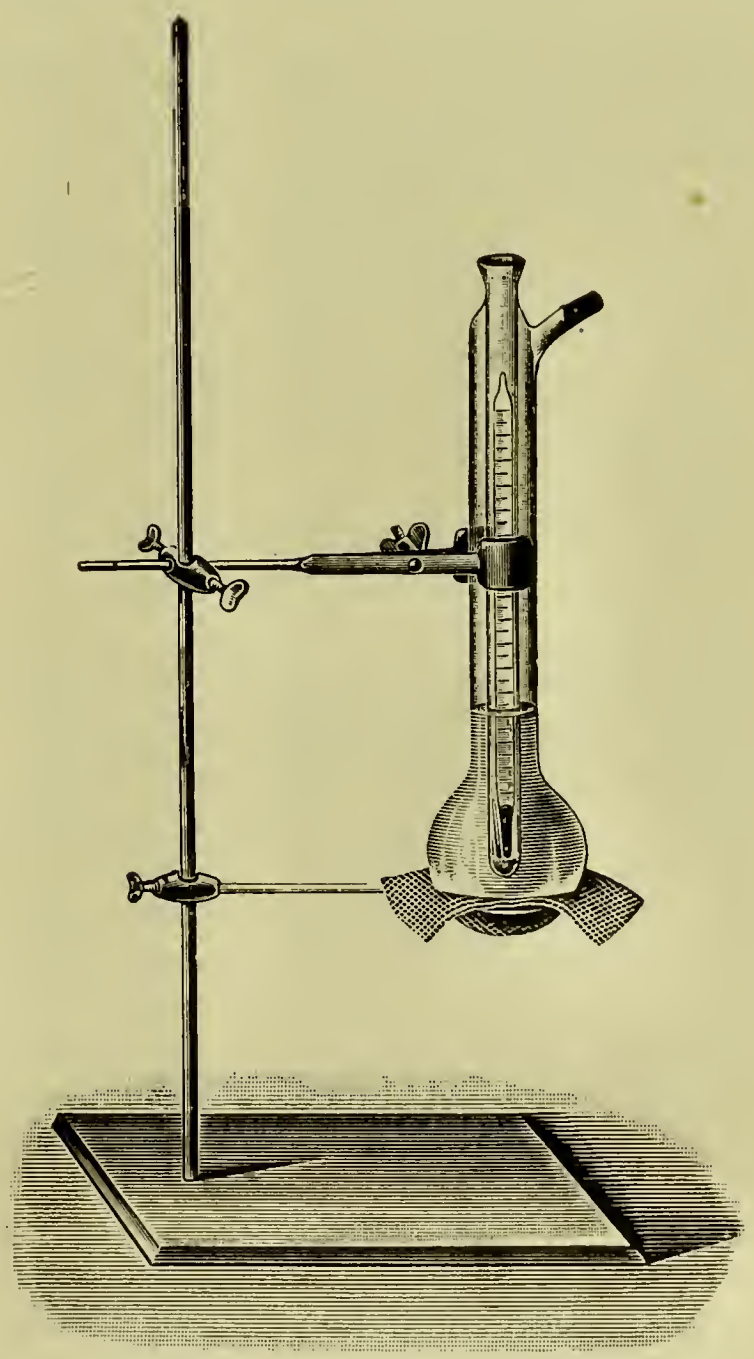


Fig. 1. Apparat zur Bestimmung des Schmelzpunktes.

Allgemeine Regeln für die Aufsuchung von Stoffen in diesen Gemischen lassen sich nicht geben. . Das Vorgehen ist je nach der Art des vorliegenden Falles ein verschiedenes. Die Kenntnis der Löslichkeit eines Stoffes und seiner Abkömmlinge ist die notwendigste Voraussetzung, wenn man ihn von anderen Stoffen trennen und weiterhin auch seine Menge bestimmen will. Leider hat der physiologische Chemiker häufig mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß die Löslichkeit eines Stoffes durch die Anwesenheit eines anderen sehr wesentlich beeinflusst wird.

Als Lösungsmittel dienen Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, Benzin, Benzol u. a. Manche kolloiden Stoffe lassen sich aus der wässerigen Lösung durch Salze abscheiden „aussalzen“, während andere Stoffe in Lösung bleiben. In Wasser lösliche Säuren oder ihre Alkalisalze werden in Wasser unlösliche Metallsalze, beson-

ders gern in die Blei- oder Bariumsalze, übergeführt. Eine in Wasser lösliche Basis fällt man mit Platinchlorid, Goldchlorid u. a. Oder man setzt eine in Wasser und Äther lösliche Säure, die sich als Alkalisalz in der Flüssigkeit befindet, durch eine Mineralsäure in Freiheit und schüttelt die wässerige Flüssigkeit mit Äther, um die Säure aufzunehmen. Verdunstet man den Äther, so bleibt die Säure zurück. Andere Stoffe können durch Destillation mit Wasserdämpfen von nicht flüchtigen Substanzen getrennt werden u. a. m.

Ist es gelungen, einen Stoff annähernd von anderen Stoffen zu trennen, so hat man ihn völlig zu reinigen. Ein Anzeichen der Reinheit ist die Kristallisationsfähigkeit. Man überzeugt sich, ob der Stoff bei wiederholtem Umkristallisieren einheitlich und in denselben Formen kristallisiert. Ein weiteres Zeichen für seine Reinheit ist das Gleichbleiben des Schmelzpunktes. Jeder reine Stoff schmilzt stets bei derselben Temperatur. Manche Stoffe allerdings zersetzen sich, ohne zu schmelzen, unter Gasentwickelung bei einer bestimmten Temperatur und andere verflüchtigen sich. Doch sind auch diese Temperaturen zu beachten. Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wird die Substanz in einer Glaskapillare neben einem Thermometer in einem Paraffin- (Maschinenöl) oder Schwefelsäurebade erhitzt (s. Fig. 1).

Kristallform und Schmelzpunkt dienen ebenso wie die genaue Bestimmung der Löslichkeit zur Charakterisierung der Stoffe.

3. Prüfung der Stoffe auf ihre elementaren Bestandteile.

Von den zahlreichen Elementen, die in der Natur vorkommen, finden sich in den pflanzlichen und tierischen Organismen als wesentliche Bestandteile nur eine beschränkte Zahl, nämlich Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel, Phosphor, Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium und Eisen. Ob Jod, welches die menschliche Schilddrüse des Erwachsenen stets in äußerst geringer Menge, manche Algen und Anthozoen zusammen mit Brom, zum Teil in nicht unbeträchtlicher Menge enthalten, für das Leben der betreffenden Organismen unentbehrlich ist, bleibe unentschieden, ebenso wie die Frage nach der Bedeutung von anderen Elementen, wie Silizium, Bor, Aluminium, Lithium, Mangan, Kupfer, Zink, welche von Pflanzen[1]) gelegentlich aus dem Boden aufgenommen werden.

Zum Nachweis des Kohlenstoffs dient die Brennbarkeit. Erhitzt man ein tierisches oder pflanzliches Gewebe, oder ein Sekret nach dem Verdunsten des Wassers allmählich stärker und stärker, so zersetzt sich die Trockensubstanz. Es entweichen Dämpfe, die sich an der Luft entzünden und mit leuchtender, häufig rußender Flamme verbrennen, bis sich bei weiterem Erhitzen eine sich aufblähende Kohle bildet und schließlich eine unverbrennbare Asche zurückbleibt. Verbreitet sich beim Erhitzen ein Geruch nach verbrannten Federn, so deutet dies auf die Anwesenheit von Stickstoff.

[1]) Vgl. F. Czapek, Biochemie der Pflanzen Bd. II, S. 843 (1905). Albu-Neuberg, Mineralstoffwechsel S. 179—189. Verlag von Julius Springer, 1906.

Zum Nachweis von Stickstoff mischt man eine Probe der trockenen Substanz mit Natronkalk (Gemisch von gleichen Teilen Natrium- und Kalziumhydroxyd) und erhitzt in einem trockenen Röhrchen. Der Stickstoff vereinigt sich mit dem Wasserstoff der Substanz zu Ammoniak, dieses entweicht und wird in bekannter Weise an seinem Geruch, durch Bläuung eines befeuchteten Streifens von rotem Lakmuspapier oder durch die Bildung von Nebeln an einem mit konzentrierter Salz- oder Essigsäure befeuchteten Glasstabe erkannt. Noch empfindlicher ist die Probe von Lasseigne. Sie beruht darauf, daß sich beim Glühen von kohle- und stickstoffhaltigen Substanzen mit Alkali Cyankalium bildet.

Probe von Lasseigne. Man bringt eine etwa erbsengroße Menge der trockenen Substanz in ein trockenes Reagenzglas, fügt ein kleines Stück metallisches Natrium hinzu und erhitzt vorsichtig zuerst über, dann in der Flamme, bis keine Dämpfe mehr entweichen. Ölige Tropfen, die in die kühleren Teile des Reagenzglases hinaufdestillieren, treibt man bei horizontal gehaltenem Reagenzglase hinaus oder entfernt sie mittelst Filtrierpapier. Man läßt abkühlen, fügt etwas Alkohol hinzu und nach Aufhören der Wasserstoffentwickelung das doppelte Volumen Wasser. Man filtriert, erhitzt mit etwas Eisensulfat, setzt einen Tropfen Eisenchlorid hinzu und übersättigt mit Salzsäure. War die Substanz stickstoffhaltig, so entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau.

Mit dieser Probe gibt sich meist auch der Schwefel zu erkennen. Er verbindet sich beim Erhitzen mit dem Natrium zu Schwefelnatrium. Eine Probe der Flüssigkeit, von der man einen Teil zur Prüfung auf Stickstoff nahm, gibt bei Anwesenheit von Schwefelnatrium mit Nitroprussidnatrium eine violettrote Färbung oder mit etwas alkalischer Bleilösung einen schwarzen Niederschlag von Schwefelblei.

Häufig erkennt man den Schwefel an der Entwickelung von Schwefelwasserstoff, die beim Erhitzen der Substanz im Glührörchen eintritt und sich mittelst eines Bleipapiers (Röllchen Filtrierpapier in alkalische Bleilösung getaucht) nachweisen läßt. Sicherer ist es die Substanz durch Schmelzen mit Natriumsuperoxyd und Soda zu oxydieren und die Schmelze auf Schwefelsäure zu prüfen (s. S. 13).

Phosphor wird in der Oxydationsschmelze nach dem Ansäuern mit Salpetersäure durch molybdänsaures Ammoniak nachgewiesen (s. auch S. 13).

Halogene finden sich in der Schmelze als Alkaliverbindungen. Sie lassen sich auch an der grünen bis blauen Flamme erkennen, die man beobachtet, wenn man eine Spur der Substanz auf ein Stückchen Kupferoxyd bringt und dieses an einem Platindraht in die Flamme des Bunsenbrenners hält.

Asche, welche bei der Verbrennung einer organischen Substanz hinterbleibt, wird nach den bekannten Methoden der qualitativen Analyse untersucht.

Nachdem man sich in dieser Weise Kenntnis von den vorhandenen Elementarbestandteilen verschafft hat, schreitet man zur Bestimmung ihrer Gewichtsmengen, die man kurz als „Elementaranalyse“ bezeichnet.

4. Elementaranalyse organischer Stoffe.

a) Bestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff.

Zur Bestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff verbrennt man eine genau gewogene Menge der trockenen Substanz bei Gegenwart von überschüssigem Sauerstoff. Man fängt die Verbrennungsprodukte — Wasser und Kohlensäure — in hierzu geeigneten Vorlagen, die man genau gewogen hat, auf, erfährt durch die Gewichtszunahme nach der Verbrennung die Menge des gebildeten Wassers und der entstandenen Kohlensäure und berechnet hieraus die Menge von Kohlenstoff und Wasserstoff. Bestand die Substanz nur aus diesen beiden Elementen, so wird die Summe des gefundenen Wasserstoffs und Kohlenstoffs so genau, als die unvermeidlichen Fehler der Methode es gestatten, der Menge der verbrannten Substanz entsprechen; enthielt sie auch Sauerstoff, so ist die Summe von Kohlenstoff und Wasserstoff dem Gehalt der Substanz an Sauerstoff entsprechend geringer. Den Sauerstoff einer Substanz bestimmt man nicht unmittelbar, sondern findet ihn aus dem Gewichtsunterschied zwischen verbrannter Substanz und der Summe des gefundenen Kohlenstoffs und Wasserstoffs.

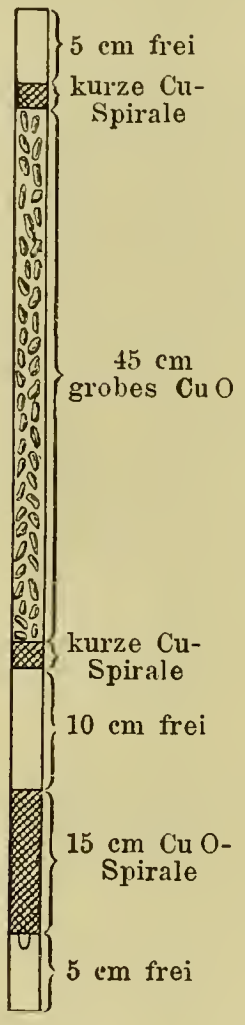


Fig. 2. Verbrennungsrohr für Kohlen-Wasserstoffbestimmung (nach Gattermann).

Die Verbrennung kann man in verschiedener Weise ausführen. Wohl am häufigsten wird heutzutage die Verbrennung im Sauerstoffstrome angewendet.

Verbrennung im Sauerstoffstrom. In ein an beiden Enden offenes Rohr aus schwer schmelzbarem Glase von 10—12 mm lichter Weite schiebt man eine kurze, etwa 1—2 cm lange Spirale aus Kupferdrahtnetz (s. Fig. 2), welche sich im Rohr nur schwer verschieben lassen darf, etwa 5 cm weit hinein. Bei schräg gehaltenem Rohr schüttet man auf diese eine 40—50 cm lange Schicht von körnigem Kupferoxyd und hält dieses durch eine zweite kleine Kupferspirale zusammen. Man legt das Rohr in den Verbrennungsofen (Fig. 3) und führt in das freie, hintere Ende des Rohrs eine etwa 15 cm lange Spirale von Kupferdrahtnetz, die man im Gebläse kurze Zeit geglüht hat, hinein. Den hinteren Teil des Rohres verschließt man mit einem Gummistopfen, durch dessen Bohrung ein Röhrchen mit Glashahn zu den Trockenapparaten führt, die dazu bestimmt sind 1. den Luft-, 2. den Sauerstoffstrom zu trocknen, der von den betreffenden Gasometern durch das Verbrennungsrohr geführt werden soll.

Vor Beginn der Verbrennung entfernt man zunächst jede Spur von Feuchtigkeit aus dem Rohr, indem man das Rohr mit kleinen Flammen erhitzt, und einen langsamen Strom trockener Luft hindurchleitet. Nach einiger Zeit verschließt man den vorderen Teil durch ein mit Natronkalk gefülltes Rohr. Man löscht nun die Flammen

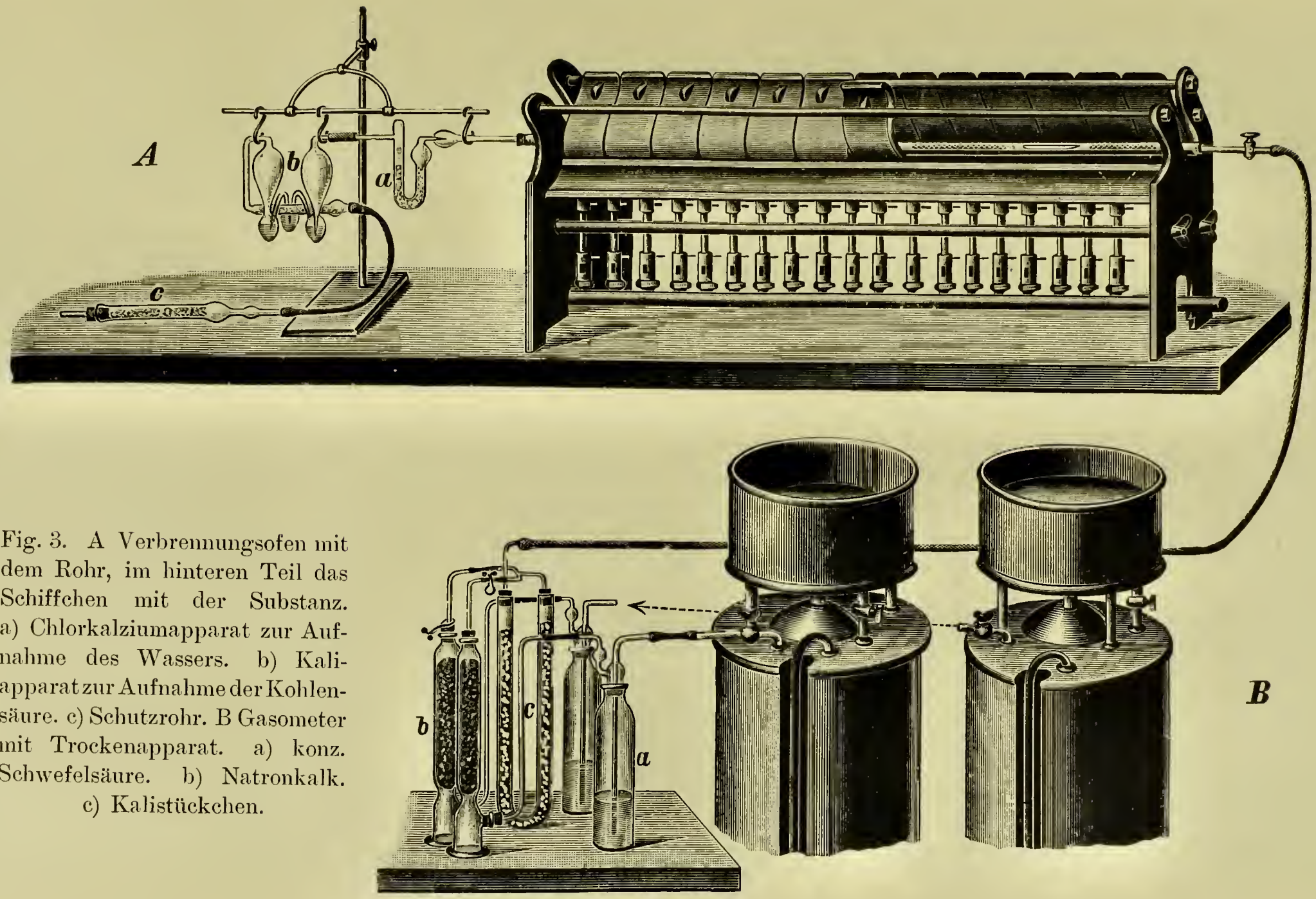


Fig. 3. A Verbrennungsofen mit dem Rohr, im hinteren Teil das Schiffchen mit der Substanz. a) Chlorkalziumapparat zur Aufnahme des Wassers. b) Kaliapparat zur Aufnahme der Kohlensäure. c) Schutzrohr. B Gasometer mit Trockenapparat. a) konz. Schwefelsäure. b) Natronkalk. c) Kalistückchen.

unter dem hinteren Teil des Rohres aus und befestigt statt des Natronkalkrohres am vorderen Teile der Röhre durch Gummistopfen das gewogene, mit Chlorkalziumstücken gefüllte U-Rohr, das zur Aufnahme des Wassers bestimmt ist, und vor ihm den mit konzentrierter Kalilauge beschickten Kaliapparat, bezw. mit Natronkalk gefüllte U-Röhrchen, die zur Absorption der Kohlensäure dienen. Um ein Eindringen von Kohlensäure und Wasser aus der Atmosphäre zu verhindern, fügt man an den zur Aufsammlung der Kohlensäure bestimmten Apparat mit kurzem Gummischlauch ein gerades, mit Natronkalk gefülltes Rohr. Sind die Vorlagen angebracht, so entfernt man den Stöpsel aus dem hinteren Teile des Rohres, nimmt die Kupferspirale heraus, bringt das Schiffchen mit der gewogenen Substanz in das Rohr, legt die Kupferoxyspirale wieder hinein und verschließt mit dem Stopfen. Jetzt erhitzt man zuerst das Kupferoxyd im vorderen Teile des Rohres unter den Kacheln zur schwachen Rotglut, indem man gleichzeitig einen langsamen Luftstrom durch das Rohr streichen läßt, und zündet die Flammen im hinteren Teile des Rohres an, welche verhindern sollen, daß Wasser und Produkte der unvollkommenen Zersetzung der Substanz nach hinten entweichen. Auch hier sind die Kacheln von Anfang an übergedeckt, während sie über dem Teil des Rohres, wo sich das Schiffchen befindet, anfangs zurückgelegt sind.

Man steigert nun ganz allmählich von hinten her die Flammen und legt die hinteren Kacheln über die Gegend des Schiffchens. Die Substanz beginnt zu schmelzen und sich zu zersetzen. Man steigert sehr vorsichtig die Hitze. Sobald die Kupferoxyspirale in ihrem vorderen Teil durch die Zersetzungsprodukte reduziert wird, vertauscht man den Luftstrom mit einem langsamen Strom von Sauerstoff, welcher ein weiteres Fortschreiten der Reduktion verhindert. Mit der Zeit sind alle Kacheln über das Rohr gelegt und die Flammen gesteigert worden, so daß auch das Rohr in der Gegend des Schiffchens glüht, während zugleich der Sauerstoffstrom so reguliert wurde, daß in einer Sekunde etwa zwei Blasen des Gases durch die Waschflaschen streichen. Das Wasser sammelt sich zum Teil im Chlorkalziumrohr, zum Teil im vordersten Teil des Verbrennungsrohres an. Aus diesem wird es gegen Ende der Verbrennung mit Hilfe eines brennenden Holzspanes herausgetrieben. Die Kohlensäure tritt zuerst mit der Luft, später mit dem nicht verbrauchten Sauerstoff gemischt, Blase für Blase durch den Kaliapparat. Wenn am Ende des Chlorkalziums-Rohres ein glimmender Holzspan durch den Gasstrom entzündet wird, ist die Verbrennung als beendet anzusehen. Man stellt den Sauerstoff ab, läßt trockene, kohlensäurefreie Luft durch das Rohr und die Vorlagen streichen, macht die Flammen kleiner, löscht sie vollkommen aus, nimmt die Vorlagen ab, bringt sie ins Wägezimmer und wägt sie nach etwa einer halben Stunde.

Die Verbrennung stickstoffhaltiger Substanzen erfordert eine kleine Abänderung des Verfahrens. Wenn die stickstoffhaltenden Zersetzungsprodukte der Substanz mit dem Sauerstoff gemischt über das glühende Kupferoxyd streichen, so bilden sich Oxyde

des Stickstoffs, die, in den Vorlagen zurückgehalten, zu falschen Ergebnissen der Analyse führen würden. Um diese Oxyde zu zerstören, werden die Verbrennungsgase während der Verbrennung über eine etwa 10 cm lange glühende Spirale von reduziertem Kupfer geleitet, die sich im vorderen Teile des Rohres befindet. Man hat sie sich in der Weise hergestellt, daß man eine Rolle von Kupferdrahtnetz in der Gebläseflamme zum Glühen erhitzte und glühend in ein Reagenzglas, das 2—3 ccm reinen Methylalkohol enthielt, gleiten ließ. Nach dem Erkalten war sie im Trockenschrank auf etwa 150° erhitzt worden. Um die Oxydation dieser Spirale und zugleich eine zu reichliche Bildung der Oxyde des Stickstoffs zu vermeiden, wird die Verbrennung der stickstoffhaligen Substanz im Anfang bei geschlossenem Hahn und erst zuletzt im Sauerstoffstrom ausgeführt. Beginnt die reduzierte Spirale sich zu oxydieren, so löscht man die Flammen unter ihr aus, führt aber das Glühen im Sauerstoff fort, bis dieser am Ende der Vorlagen nachweisbar wird. Bei schwer verbrennlichen Substanzen benutzt man ein Kupferschiffchen und mischt die Substanz in ihm mit feinpulverigem Kupferoxyd.

Schwefel- und halogenhaltige Substanzen werden in einem Rohr verbrannt, welches statt des Kupferoxyds körniges Bleichromat enthält. Dieses hält die schweflige Säure, die sich bei der Verbrennung bilden kann, zurück, ebenso die flüchtigen Halogene. Das Bleichromat schmilzt bei stärkerem Erhitzen, die Flammen müssen also niedriger gehalten werden als bei Verwendung von Kupferoxyd. Da ferner auch Bleisulfat und Bleihalogene bei stärkerem Erhitzen etwas flüchtig sind, darf der vorderste Teil des Rohres, etwa 15 cm, nur so weit erhitzt werden, als erforderlich ist, um ein Ansetzen von Wasserdampf zu verhindern. Die Substanz kann in einem aus Kupferblech zusammengebogen Schiffchen, mit pulverigem Bleichromat gemischt, verbrannt werden.

b) Bestimmung von Stickstoff.

α) Nach Dumas.

Wenn man stickstoffhaltige organische Substanzen mit Kupferoxyd erhitzt, so geht der gesamte Stickstoff in den gasförmigen Zustand über. Die auf dieser Tatsache fußende Methode hat folgende Form.

In ein, an dem einen Ende geschlossenes Verbrennungsrohr (Fig. 4) bringt man eine 12 cm lange Schicht von Magnesit, den man mittelst einer vorgelegten 2 cm langen Kupferspirale festhält. Dann folgt eine etwa 8 cm lange Schicht von körnigem Kupferoxyd, dann 2 cm feinpulveriges Kupferoxyd, hierauf das Gemisch der Substanz mit feinem Kupferoxyd, dann wieder körniges Kupferoxy und schließlich eine reduzierte Kupferspirale. Man klopft nun die Röhre vorsichtig auf dem Tische auf, so daß sich über dem Kupferoxyd ein Kanal bildet, legt sie in den Verbrennungsofen und verbindet sie vermittelst eines Kautschukpfropfens mit der Gasbürette, deren Niveaukugel mit konzentrierter Kalilauge beschickt ist, Fig. 5. Die Verbindung wird hergestellt durch ein entsprechend gebogenes Glasrohr, welches

durch die Bohrung des Stopfens geht und einen Gummischlauch, der durch einen Quetschhahn abgeklemmt werden kann. Man hat zunächst die atmosphärische Luft aus der Verbrennungsröhre herauszutreiben. Zu diesem Zwecke erhitzt man den Magnesit, während die Niveaukugel b tief steht und die Bürette a offen ist. Die Kohlensäure, die sich durch Zersetzung des Magnesits bildet, $MgCO_3 = MgO + CO_2$, verdrängt den Stickstoff der Atmosphäre. Nach etwa 1/4 Stunde hebt man die Niveaukugel, füllt die Bürette völlig mit Kalilauge, schließt den Glashahn und senkt die Niveaukugel. Ist der Stickstoff noch nicht völlig ausgetrieben, so wird das aus der Röhre entweichende Gas nicht völlig absorbiert, es sammelt sich oberhalb der Kalilauge an. Man öffnet noch einmal den Hahn, die Kalilauge sinkt zurück, das Gas entweicht wieder in die Atmosphäre. Nach einiger Zeit füllt man die Bürette wieder und schließt den Hahn. Wird jetzt das Gas vollständig von der Kalilauge verschluckt, so löscht man allmählich die Brenner unter dem Magnesit bis auf einen aus und schreitet zur Erhitzung der Substanz. Man erhitzt allmählich den vorderen Teil des Rohres, in welchem die reduzierte Kupferspirale liegt und den größeren Teil der ihr benachbarten Schicht von Kupferoxyd auf dunkle Rotglut. Dann entzündet man die Brenner unter der nach hinten liegenden Schicht von körnigem Kupferoxyd und rückt ganz allmählich an das Gemisch von Substanz und feinem Kupferoxyd heran. Mit dem Beginn der Verbrennung der Substanz sammelt sich unabsorbiertes Gas — Stickstoff — über der Kalilauge an. Man leitet die Verbrennung so, daß das Gas nur Blase für Blase in nicht zu schnellem Zeitmaße entweicht. Hört die Entwickelung von Stickstoff auf, d. h. nimmt das Volumen in der Gasbürette nicht mehr zu, so erhitzt man wieder den Magnesit, um durch den sich von neuem entwickelnden Kohlensäurestrom den im Gasrohr befindlichen Stickstoff auszutreiben. Ist dies geschehen, so verschließt man die Gasbürette, indem man den Quetschhahn über das Gummiröhrchen schiebt und zieht aus letzterem das Verbindungsrohr schnell heraus. Nach 1/2 Stunde liest man die Anzahl der entwickelten Kubikzentimeter Stickstoff über der Kalilauge ab. Hierbei bringt man das Niveau der Kugel und der Kalilauge in gleiche Höhe; oder man füllt den Stickstoff in ein graduiertes Rohr und liest über Wasser ab.

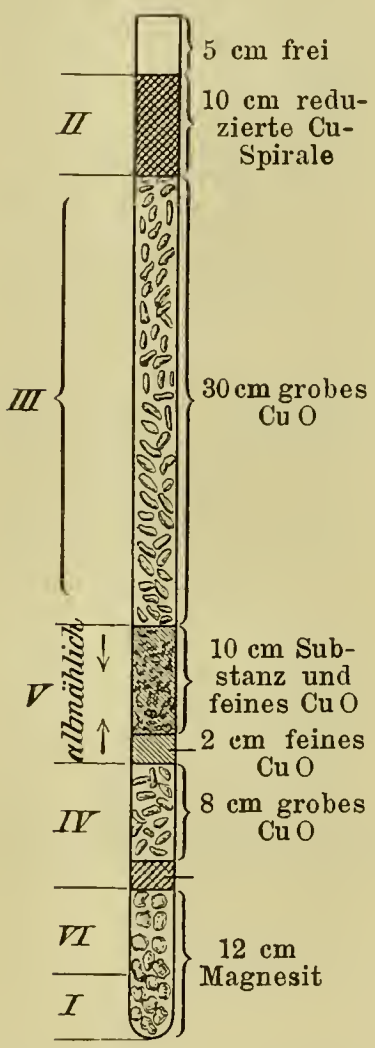


Fig. 4. Verbrennungsrohr für Dumas' Stickstoffbestimmung (nach Gattermann).

Die Berechnung des Stickstoffgehaltes der Substanz erfolgt nach der Formel:

$$p = \frac{v\,(b - w)\,.\,0{,}12505}{760\,.\,(1 + 0{,}00367\ t.)\,s}.$$

In ihr bedeutet p den gesuchten Prozentgehalt an Stickstoff, v das bei der Zimmertemperatur t gemessene Gasvolumen, b den

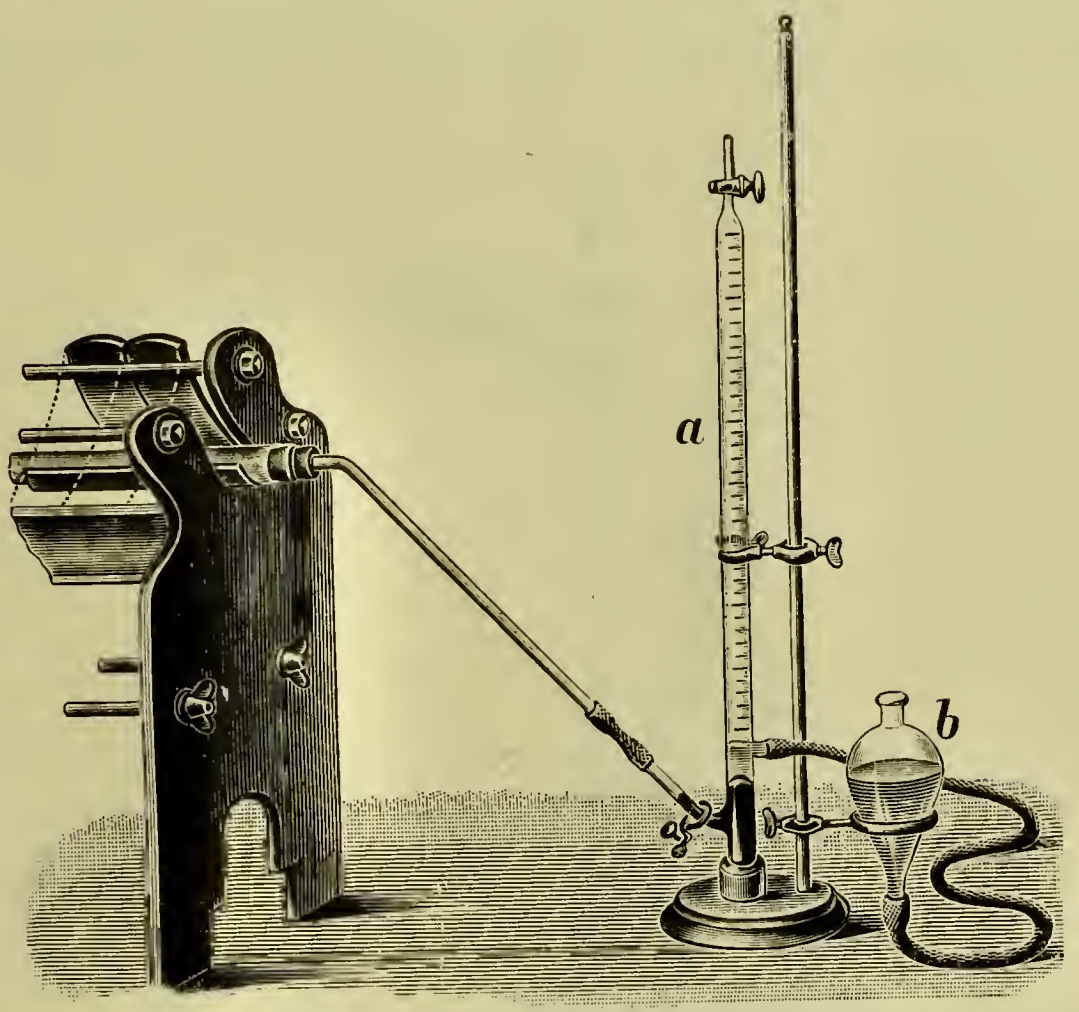


Fig. 5. Verbrennungsofen mit Gasbürette für N-Bestimmung nach Dumas.

Barometerstand, w die Tension des Wasserdampfs, 0,12505 ist das Gewicht von 1 ccm Stickstoff $\times$ 100, s das Gewicht der Substanz.

β) Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl.

Zur Bestimmung einer großen Anzahl von stickstoffhaltigen Substanzen, besonders solcher, die von pflanzlichen oder tierischen Gebilden herstammen, verwendet man statt der verhältnismäßig kostspieligen Dumasschen Methode die billigere und bequemere und bei richtiger Ausführung ebenso genaue Methode von Kjeldahl. Sie beruht darauf, daß der Stickstoff in diesen Substanzen beim Kochen mit konzentrierter Schwefelsäure in Ammoniak übergeführt wird. Diese Wirkung wird durch Zusatz von Quecksilber, Kaliumsulfat oder Kupfersulfat begünstigt. Das gebildete Ammoniak wird durch Natronlauge ausgetrieben, in einer Schwefelsäure von bekanntem Gehalt aufgefangen und durch Titrieren mit Natronlauge bestimmt.

Man verfährt, wie folgt. 0,2—0,3 g der Substanz werden in einem Kjeldahl-Kölbchen aus Jenenser Glas mit 20 ccm eines Gemisches gleicher Teile konzentrierter und rauchender Schwefelsäure und etwa 0,3 g wasserfreiem Kupfersulfat und 3 g Kaliumsulfat auf einem Sandbade anfangs bei kleiner, später bei größerer Flamme erhitzt. Die anfangs dunkle Flüssigkeit wird allmählich klar und

fast farblos bezw. durch das Kupfer schwach grün gefärbt; sie wird dann noch weiter mindestens eine Stunde lang erhitzt. Man läßt abkühlen und spritzt, indem man den Strahl der Wasserleitung über das Kölbchen fließen läßt, in kleinen Mengen, etwa 50 ccm destilliertes Wasser aus der Spritzflasche unter Umschwenken in das Kölbchen.

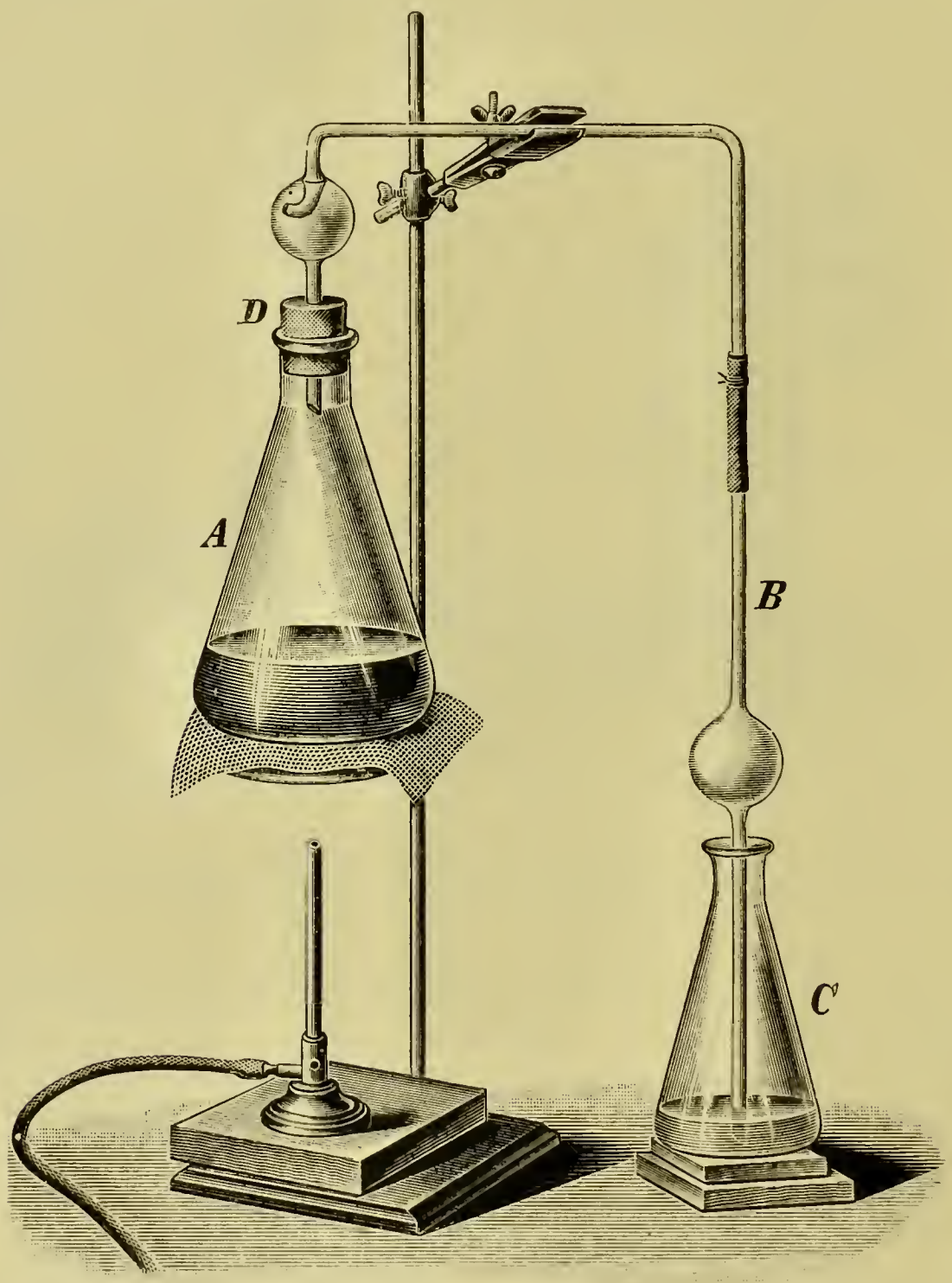


Fig. 6. Apparat zur Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl.

Diese Lösung füllt man durch einen Trichter in den Destillationskolben (A) (Fig. 6), spült das Kjeldahl-Kölbchen sorgfältigst mit destilliertem Wasser aus und verdünnt die Flüssigkeit im Destillationskolben stark mit Wasser.

In die Vorlage C bringt man 25 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure. Nunmehr fügt man zur Flüssigkeit im Destillationskolben einen kleinen Löffel voll Talkum, gießt durch einen Trichter 100 ccm Natronlauge

von 1,34 spez. Gew.[1]), befestigt den Kolben am Gummistöpsel von D, schüttelt vorsichtig um und erhitzt zuerst mit kleiner, dann mit größerer Flamme. Wenn alles Ammoniak ausgetrieben ist, lüftet man den Stöpsel, läßt abkühlen, zieht das Rohr B aus dem Gummischlauch und spült es mit destilliertem Wasser von innen und außen in die Vorlage ab.

Jetzt titriert man mit ca. $^1/_4$-Normalnatronlauge und Anwendung von Lakmoid. Der Unterschied zwischen den in die Vorlage eingefüllten 25 ccm Schwefelsäure und der nach Maßgabe der Titrierung noch vorhandenen Menge Schwefelsäure ergibt die Menge der durch Ammoniak neutralisierten Schwefelsäure und damit auch die Menge des Stickstoffs in der angewendeten Substanzmenge.

c) Bestimmung von Schwefel.

Zur Bestimmung des Schwefels wird die Substanz durch Oxydation zerstört, der Schwefel in Schwefelsäure übergeführt und diese als Bariumsulfat gewogen[2]).

Methode von v. Asboth-Düring[3]). 0,5—1 g der Substanz werden mit 10 g kalz. Soda (statt dieser kann auch ein Gemisch von gleichen Teilen Kalium- und Natriumkarbonat oder gepulvertem Kaliumhydroxyd benutzt werden) und 5 g Natriumsuperoxyd in einem Nickeltiegel mit Hilfe eines Platindrahtes gemischt und, am besten mit einer Spiritusflamme, zuerst sehr vorsichtig erwärmt. Wenn die Mischung zusammensintert und zu schmelzen beginnt, verstärkt man allmählich die Flamme und erhitzt, bis die Schmelze dünnflüssig wird. Man läßt erkalten, löst in heißem Wasser, bringt die Lösung in einen nicht zu kleinen Erlenmeyerkolben und gießt zu ihr durch einen aufgesetzten Trichter allmählich in kleinen Mengen bromhaltige Salzsäure. Ist das Karbonat völlig zersetzt, so kocht man bis das Brom verschwunden ist, filtriert durch ein aschefreies Filter, wäscht dieses, erhitzt das Filtrat bis nahe zum Sieden und fügt allmählich die zur Fällung der Schwefelsäure erforderliche Menge einer vorher erhitzten Chlorbariumlösung hinzu. Man läßt den schwefelsauren Baryt sich absetzen und bringt ihn nach einiger Zeit vor der Saugpumpe auf einen gewogenen, mit Asbest beschickten Gooch tiegel aus Porzellan. Der schwefelsaure Baryt wird mit heißem Wasser gewaschen, zuletzt wird das Wasser durch Alkohol und Äther verdrängt und der Tiegel zuerst vorsichtig über kleiner, dann über stärkerer Flamme erhitzt. Man läßt im Exsikkator erkalten und wiegt. Aus der Menge des gefundenen Bariumsulfats berechnet man die Menge des Schwefels.

d) Bestimmung von Phosphor.

Auch die Bestimmung des Phosphors erfolgt nach vorheriger Oxydation der Substanz. Die Oxydation führt man auf nassem Wege

[1]) Hat man Quecksilber angewendet, so muß der Lauge bei der Destillation auf 0,4 g HgO 1 g Natriumthiosulfat zugefügt werden (s. C. Neuberg, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 214 (1902).

[2]) Vgl. O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 273 (1885).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 281 (1896). Alb. Edinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 427 (1895).

nach A. Neumann[1]) mit einem Gemisch von Schwefelsäure und Salpetersäure aus. Die gebildete Phosphorsäure wird mit molybdänsaurem Ammoniak abgeschieden. Der Niederschlag von Phosphormolybdänsäure wird abfiltriert und mit Ammoniak zerlegt. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt man die Phosphoräure mittelst Magnesiamischung, den Niederschlag sammelt man in einem Neubauer-Goochtiegel und wiegt ihn nach dem Glühen als pyrophosphorsaure Magnesia.

Verfahren. Die Substanz wird in einem Kolben aus Jenenser Glas, der in einem Halter schräg befestigt wird, mit einem Gemisch von gleichen Teilen konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) übergossen und zwar auf 1—1,5 g Substanz etwa 10 ccm. Man erwärmt mit kleiner Flamme, bis die Substanz sich gelöst hat und die Entwickelung brauner Nitrose-Dämpfe geringer wird. Dann läßt man aus einem in einem Glasringe hängenden Tropftrichter, dessen Ausflußrohr zu einer Kapillare ausgezogen ist, tropfenweise langsam von demselben Säuregemisch zufließen, indem man gleichzeitig die Flamme in entsprechender Weise steigert. Von Zeit zu Zeit unterbricht man den Säurezusatz und sieht zu, ob sich die Flüssigkeit bei weiterem Erhitzen dunkler färbt. Ist letzteres der Fall, so fährt man mit dem Säurezusatz und dem Erhitzen fort. Bleibt die Lösung schwach gelb gefärbt, so erhitzt man weiter, bis sie fast farblos ist. Man läßt abkühlen und versetzt unter Abkühlen an der Wasserleitung mit 140 ccm Wasser und 50 ccm 50% Ammonnitratlösung. (Hat man zum Aufschließen einer Substanz mehr als 40 ccm des Säuregemisches gebraucht, so ist mit entsprechend mehr Wasser zu verdünnen und mit entsprechend mehr Ammonnitrat zu versetzen.) Man erhitzt, bis Blasen aufzusteigen beginnen und gibt zur Flüssigkeit 40 ccm einer 10%igen, kalt gelösten und filtrierten Ammoniummolybdatlösung. Man schüttelt den entstandenen Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammoniak etwa eine halbe Minute gründlich durcheinander und läßt 15 Minuten in einem Stativringe stehen. Die Flüssigkeit wird durch ein Filter abgegossen. Man erwärmt das Filtrat auf dem Wasserbade und überzeugt sich durch weiteren Zusatz von molybdänsaurem Ammoniak, ob die Phosphorsäure vollständig ausgefällt ist. Der Niederschlag von Phosphormolybdänsäure wird mit verdünnter Molybdänlösung bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion gewaschen und in 100 ccm warmem 2% Ammoniak gelöst. Man läßt abkühlen und setzt langsam unter Umrühren 20 ccm Magnesiamixtur hinzu. Nach 12 Stunden wird durch ein aschefreies Filter filtriert. Der Niederschlag wird mit 2% Ammoniak bis zum Verschwinden der Chlorreaktion gwaschen und wieder in heißer verdünnter Salzsäure auf dem Filter gelöst; das Filter wird mit heißem Wasser gewaschen. Zu der salzsauren Lösung fügt man einige Tropfen Magnesiamixtur und übersättigt wieder unter Umrühren mit Ammoniak. Man läßt noch einmal bis zum folgenden Tage stehen, sammelt den Nieder-

[1]) Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin 1899. Arch. f. Physiol. 1900, S. 159.

schlag auf einem Gooch-Neubauertiegel, wäscht mit 2% Ammoniaklösung, der man etwas Ammonnitrat hinzusetzt, trocknet zuerst sehr vorsichtig über kleiner Flamme, steigert diese und glüht bis zur Gewichtskonstanz [1]).

e) Bestimmung der Halogene.

Zur Bestimmung der Halogene in organischen Verbindungen kann man die Substanz in ähnlicher Weise, wie es beim Schwefel beschrieben wurde, mit Hilfe von Natriumsuperoxyd zerstören [2]). Neben Alkalihalogenen entstehen die Salze der Halogensauerstoffsäuren. Sie werden in der Lösung der Schmelze durch schweflige Säure reduziert. Dann wird mit Salpetersäure versetzt und das betreffende Halogen mit Silbernitrat gefällt. Das Halogensilber wird abfiltriert, gewaschen und gewogen.

Bevor man in dem Natriumsuperoxyd ein zur Zerstörung der organischen Stoffe geeignetes Material erhielt, benutzte man zur Bestimmung sowohl der Halogene wie des Schwefels fast ausschließlich die Methode von Carius. Sie besteht darin, daß man die Substanz in einem beiderseits zugeschmolzenen Rohr mit rauchender Salpetersäure — bei Bestimmung der Halogene unter Zustatz von festem Silbernitrat — erhitzt. Die Substanz wird zerstört und der Schwefel zu Schwefelsäure oxydiert; die Halogene werden als solche abgeschieden und vereinigen sich mit dem Silber zu der entsprechenden Silberverbindung.

f) Bestimmung der Asche.

Die aus pflanzlichen oder tierischen Organen gewonnenen Stoffe enthalten, besonders wenn sie zu den Kolloiden gehören, häufig kleine Mengen von Asche, die bei der Analyse nicht vernachlässigt werden dürfen. Zu ihrer Bestimmung erhitzt man die gewogene Substanz in einem gewogenen Porzellan, Nickel- oder Platintiegel (in letzterem nur, wenn man sich vorher von der Abwesenheit von Phosphor, Schwefel und Metallen, besonders Eisen überzeugt hat) allmählich soweit, bis vollkommene Verkohlung eingetreten ist und keine Dämpfe mehr entweichen. Dann läßt man abkühlen und entfernt durch Ausziehen mit heißem Wasser die in Wasser löslichen Bestandteile, da diese leicht die vollkommene Verbrennung der Kohle beeinträchtigen und sich bei stärkerem Glühen verflüchtigen. Man gießt die Extrakte durch ein aschefreies Filter, trocknet dieses zusammen mit der extrahierten Kohle und erhitzt stark solange, bis die Asche weiß ist. Zur Asche fügt man das Wasserextrakt, dampft ein, erhitzt den Trockenrückstand kurze Zeit über schwacher Flamme und wiegt nach dem Abkühlen.

---

[1]) Alkalimetrische Bestimmung des Niederschlages s. A. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 115 (1902). J. P. Gregerson ebenda **53**, 453 (1907). Alfred Reh, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. XI, 6 (1908).

[2]) Hans H. Pringsheim, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 4244 (1903).

5. Berechnung der „atomistischen Verhältnisformel".

Durch die in den 4 vorhergehenden Abschnitten geschilderten Verfahren erfährt man die Menge von Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff usw., die in 100 Gewichtsteilen der betreffenden Substanz enthalten sind. In manchen Fällen muß man sich mit diesem Ergebnis begnügen, nämlich dann, wenn der untersuchte Stoff keine Gewähr der Reinheit bietet, im besonderen wenn er ein Kolloid ist und nicht kristallisiert wie z. B. die Mehrzahl der Eiweißstoffe oder gewisse Kohlehydrate. Das Ergebnis der Elementaranalyse ist aber auch in diesem Falle für die Beurteilung der Zusammensetzung des Stoffes stets von größtem Wert, besonders auch, weil sie den Vergleich mit anderen ähnlichen Stoffen ermöglicht.

Ist die Substanz rein und einheitlich, so läßt sich aus der bei der Elementaranalyse gewonnenen Zahl leicht das Verhältnis, in welchem die Atome der Elemente in der Substanz enthalten sind, berechnen. Es enthalte die Substanz z. B. 39,82 % C, 6,75 % H, 53,43 % O. Jede dieser Zahlen muß offenbar ein vielfaches der betreffenden Atomgewichte sein. Wir dividieren die Prozentzahlen durch die zugehörigen Atomgewichte.

$$39{,}82/12 = 3{,}318 \qquad 6{,}75/1 = 6{,}75 \qquad 53{,}43/16 = 3{,}339.$$

Die Zahlen 3,318, 6,75, 3,339 stehen im Verhältnis 1 : 2 : 1. Wir können die Zusammensetzung der Substanz also ausdrücken durch die Formel CH_2O, in welcher bekanntlich die Symbole C, H, O nicht nur das Element, sondern auch sein Atomgewicht bezeichnen.

Würde man nun eine große Anzahl von Stoffen analysieren, so würde man finden, daß es eine Anzahl unter ihnen gibt, die, trotzdem sie dieselben Elemente in gleichem prozentischem Verhältnis enthalten, verschiedene Eigenschaften besitzen. Halten wir uns an das obige Beispiel, so finden wir ein Gas — Formaldehyd —, mehrere Säuren — Essigsäure, Milchsäure —, eine ganze Reihe neutraler, süß schmeckender Körper — Zuckerarten, welche alle 39,8 % C, 6,7 % H, 53,4 % O enthalten.

Um hierfür eine Erklärung zu finden, hat man sich der Annahmen zu erinnern, welche allen unseren Vorstellungen von der Zusammensetzung der Stoffe zugrunde liegen. Diese sagen, daß irgend ein bestimmter Stoff aus kleinsten, unter sich gleichartigen Teilen — den Molekeln — besteht, die ihrerseits die Elementarbestandteile als Atome in bestimmter Menge, in bestimmter Art der Bindung und in bestimmter Art der räumlichen Anordnung enthalten. Die gefundenen Verschiedenheiten werden sich also in erster Linie durch die Annahme erklären lassen, daß die Molekel der betreffenden Substanzen zwar dieselben Elemente und diese in gleichem Mengenverhältnis enthalten, daß aber die Zahl der Elemente in den verschiedenen Molekeln eine verschiedene ist. Die verschiedene Zusammensetzung würde also für die verschiedenen Körper durch ein bestimmtes Vielfaches der Formel CH_2O auszudrücken sein.

In der Tat ist sie im Formaldehyd CH_2O, in der Essigsäure $C_2H_4O_2$, in der Milchsäure $C_3H_6O_3$, im Traubenzucker $C_6H_{12}O_6$ usw. Es ergibt sich dieses aus dem „Molekulargewicht“ der Substanzen.

6. Bestimmung des Molekulargewichts.

Zur Bestimmung des Molekulargewichts stehen uns verschiedene Methoden zur Verfügung — chemische und physikalische.

Von ersteren seien erwähnt die Untersuchung von Salzen, wenn die betreffende Substanz eine Säure, und die Untersuchung von Platin- oder Golddoppelsalzen, wenn die Substanz eine Base ist.

Ein Beispiel mag dies erläutern. Die Substanz, welche der Elementaranalyse zufolge die atomistische Verhältnisformel CH_2O hat, erwies sich als Säure. Wir stellen ihr Silbersalz her und finden einen Silbergehalt von 64,82% Ag. Unter der weiteren Annahme, daß die Säure einbasisch ist, d. h. daß nur 1 Atom Wasserstoff durch ein Atom Silber ersetzt war, berechnet sich für das Silbersalz der Säure — es handelte sich um Essigsäure — die Formel $C_2H_3O_2Ag$, sie verlangt einen Silbergehalt von 64,6%. Auch die Analyse anderer Salze — ihr Metallgehalt, sowie ihr Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff — weist auf eine entsprechende Formel. Der Säure selbst kommt also die Formel $C_2H_4O_2$ zu. Diese Formel beruht aber auf der Voraussetzung, daß die Säure einbasisch ist und die Richtigkeit dieser Voraussetzung muß erst noch bewiesen werden. Hierzu sind noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Läßt sich die Substanz unzersetzt in den dampfförmigen Zustand überführen, so bestimmt man die Dampfdichte und berechnet aus ihr das Molekulargewicht.

Nach der Hypothese von Avogadro ist bekanntlich im gleichen Volumen verschiedener Gase — gleichen Druck und gleiche Temperatur vorausgesetzt — dieselbe Anzahl von Molekülen enthalten. Die Gewichte gleicher Volumina stehen alle im Verhältnis der Molekulargewichte. Bezieht man nun diese Gewichte auf das des Wasserstoffs als Einheit und nimmt man weiter an, daß ein Molekül Wasserstoffgas aus zwei Atomen besteht, so findet man das Molekulargewicht einer im gasförmigen Zustand befindlichen Substanz, wenn man das Gewicht der Volumeneinheit, die Dampfdichte, mit zwei multipliziert. Es sei an das bekannte Schema erinnert

1 Liter	+	1 Liter	=	2 Liter
nH_2		nCl_2		$2nHCl$
0,0896 g		$35{,}5 \times 0{,}0896$ g	=	$36{,}5 \times 0{,}0896$ g

Die Dampfdichte der Salzsäure ist 36,5/2, das Molekulargewicht 36,5. Für die Essigsäure würde die Dampfdichte, auf Wasserstoff bezogen, gleich $30 \times 0{,}0896$ g sein, das Molekulargewicht, entsprechend der Formel $C_2H_4O_2$, gleich 60.

Auf die Methoden zur Bestimmung der Dampfdichte soll hier nicht näher eingegangen werden.

In vielen Fällen, und besonders wenn weder die Substanz selbst noch ein Abkömmling von ihr als Gas zu erhalten ist, benutzt man zur Bestimmung des Molekulargewichts die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung oder der Siedepunktserhöhung. Löst man eine Substanz in einem bestimmten Lösungsmittel auf, so hängt bekanntlich die Gefrierpunktserniedrigung bezw. die Siedepunktserhöhung ab von einer durch die Erfahrung ermittelten Konstanten und der Zahl der gelösten Molekel. Bezeichnet man die Konstante mit k, die Zahl der Mole, welche in G Grammen des Lösungsmittels enthalten sind, mit n, so ist

$$\Delta = k \frac{n}{G}.$$

Die Zahl der Mole ist aber gleich der Menge des gelösten Stoffes g, dividiert durch das Molekulargewicht m. Es ist also

$$\Delta = k \frac{g}{m \,.\, G} \text{ oder } m = \frac{k \,.\, g}{\Delta \,.\, G}$$

Durch die geschilderten Methoden sind wir in den Stand gesetzt, zu erkennen, welche Elemente in einem Stoffe enthalten sind, und deren Mengenverhältnis zu bestimmen. Wir können weiter feststellen, wie groß die Zahl der Atome ist, die sich von jedem Elemente in einer Molekel findet. Indem wir ferner fanden, daß verschiedene Stoffe bei gleicher prozentischer Zusammensetzung ein verschieden großes Molekulargewicht besaßen, daß das Molekulargewicht des einen ein ganzes Vielfaches eines anderen war, erhielten wir die Grundlage zu einer Erklärung dieser Verschiedenheiten.

Spätere Erfahrungen werden uns zeigen, daß zwei Stoffe, auch wenn in der Molekel dieselben Elemente in gleicher Zahl enthalten sind, doch verschiedene Eigenschaften besitzen können. Wir werden dann sehen, daß sich diese Verschiedenheiten durch die verschiedene Art der Verbindung der Atome miteinander oder bei gleicher Art der Verbindung durch die verschiedene räumliche Lagerung der Atome innerhalb der Molekel erklären lassen.

2. Kapitel.

Die Grenzkohlenwasserstoffe. Methan. Halogenderivate des Grubengases. Metallorganische Verbindungen. Eigenschaften der Grenzkohlenwasserstoffe. Entstehung der natürlich vorkommenden Grenzkohlenwasserstoffe.

Einwertige Alkohole. Synthese einwertiger Alkohole. Eigenschaften der einwertigen Alkohole. Halogenalkyle. Strukturisomerie.

Mehrwertige Alkohole.

Unter der Haut des tierischen Körpers, in seinem Inneren besonders in der Umgebung der Eingeweide, zwischen den Bündeln der Muskel, in den Höhlen der Knochen findet sich, bald in größerer bald in geringerer Menge ein Stoff, den wir als Fett bezeichnen. Der Chemiker sagt uns, daß es das Gemisch dreier chemischer Körper ist, des Trioleins $C_{57}H_{104}O_6$, Tripalmitins $C_{51}H_{98}O_6$ und Tristearins $C_{57}H_{110}O_6$; es sind die Triglyzeride der Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure. Durch Spaltung lassen sich diese Körper zerlegen in Glyzerin und die entsprechenden Fettsäuren und aus diesen Bestandteilen lassen sie sich wieder aufbauen. Der Chemiker sagt uns weiter, das Glyzerin sei ein dreiwertiger Alkohol der Formel $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)$, die Palmitinsäure eine Säure von der Formel $CH_3(CH_2)_{14}COOH$; das Tripalmitin habe die Formel

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO\,C_{15}H_{31} \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO\,C_{15}H_{31} \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO\,C_{15}H_{31}. \end{array}$$

Im Tristearin sei an Stelle des Radikals der Palmitinsäure $C_{15}H_{31}CO$ das entsprechende Radikal der Stearinsäure enthalten und im Triolein das der Ölsäure.

Um ein volles Verständnis für diese Angaben zu gewinnen, hätten wir folgende Fragen zu beantworten: 1. Warum gibt der Chemiker dem Glyzerin die Formel $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)$? 2. Warum der Palmitinsäure die Formel $CH_3(CH_2)_{14} \cdot COOH$, der Stearinsäure die Formel $C_{17}H_{35} \cdot COOH$, der Ölsäure die Formel $C_{17}H_{33} \cdot COOH$? 3. Was für eine Art von Verbindungen ist es, in der Glyzerin und diese Säuren miteinander vereinigt sind?

Zunächst: Was bedeutet die Formel $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)$?

Die Antwort ist nicht so schnell gegeben. Sie setzt eine ganze Reihe von Kenntnissen voraus, die wir im folgenden uns zu erwerben suchen wollen.

Die Vorstellung, die wir uns von der Struktur einer Verbindung machen, d. h. zunächst von der Art und Weise, wie in dem Molekül die einzelnen Atome miteinander verbunden sind, gründet sich auf das Verhalten, welches diese Substanz in Wechselwirkung mit anderen Verbindungen zeigt und schließlich in der Möglichkeit ihrer synthetischen Darstellung. Im vorliegenden Fall wollen wir die Synthese in den Vordergrund stellen, da wir auf dem Wege zu ihr auch diejenigen Stoffe kennen lernen, deren Verhalten uns ein Verständnis für das Verhalten des Glyzerins eröffnet.

Was nennt man die Synthese einer organischen, d. h. kohlenstoffhaltigen Verbindung? Die landläufige Antwort ist: Aufbau aus ihren Elementen. Das ist richtig, nur darf man sich nicht vorstellen, daß der Chemiker wirklich in jedem einzelnen Falle die Verbindung aus ihren Elementen darstellt. Als synthetisch hergestellt gilt eine Substanz, die man mit Hilfe von anderen synthetisch dargestellten Stoffen gewinnen kann. Ideell führt dies allerdings zu den einfachen, aus ihren Elementen darstellbaren Verbindungen wie Methan CH_4, Acetylen C_2H_2, Ameisensäure CH_2O_2, Essigsäure $C_2H_4O_2$, Oxalsäure $C_2H_2O_4$ u. a.

Im Glyzerin sind 3 Kohlenstoffatome miteinander verbunden und an jedem Kohlenstoffatom haftet neben Wasserstoffatomen eine OH-Gruppe.

Die erste Aufgabe bei der Synthese des Glyzerins wäre es also, Kohlenstoffatome miteinander zu verknüpfen und zwar Kohlenstoffatome, an denen gleichzeitig Wassertoffatome haften, d. h. synthetisch Kohlenwasserstoffe herzustellen, eine weitere die Hydroxylgruppen an die Kohlenstoffatome anzulagern.

Die Grenzkohlenwasserstoffe.

Methan.

Zum Ausgangspunkt nehmen wir die Synthese des Methans. Das Methan oder Grubengas ist ein farbloses, geruchloses Gas, das bei der trockenen Destillation von Holz- und Steinkohlen entsteht, sich in manchen Kohlenflötzen findet und hier dem Bergmann gefährlich werden kann, weil es mit dem Sauerstoff der Luft ein Gemisch gibt, das bei Berührung mit einer noch so kleinen Flamme unter heftiger Explosion verbrennt. Es entsteht auch bei gewissen Spaltpilzgährungen, es bildet sich durch Zersetzung von Pflanzenresten auf dem Boden flacher stehender Gewässer, entsteht im Darmkanal u. a. m. Seiner Analyse und der Dampfdichte gemäß kommt ihm die Formel CH_4 zu. Es enthält auf 12 Gewichtsteile d. h. 1 Atom Kohlenstoff 4 Gewichtsteile d. h. 4 Atome Wasserstoff.

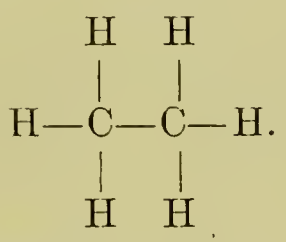
Kohlenstoff und Wasserstoff lassen sich nur äußerst schwer unmittelbar miteinander vereinigen, viel leichter auf einem kleinen

Umwege. Man erhält das Methan, wenn man ein Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Schwefelwasserstoff — diese beiden Verbindungen sind aus ihren Elementen erhältlich — über glühendes Kupfer leitet.

$$\underset{\text{Schwefelkohlenstoff}}{CS_2} + \underset{\text{Schwefelwasserstoff}}{2H_2S} + \underset{\text{Kupfer}}{8Cu} = \underset{\text{Methan}}{CH_4} + \underset{\text{Kupfersulfür.}}{4Cu_2S}$$

Die Formel des Methans zeigt uns, daß der Kohlenstoff vierwertig ist.

Überlegen wir uns nun, welche Struktur ein Kohlenwasserstoff haben müßte, der 2 Kohlenstoffatome enthält, so kann es unter der Voraussetzung, daß auch in diesem der Kohlenstoff vierwertig ist, nur die folgende sein



Die beiden Kohlenstoffatome sind untereinander mit je einer Valenz gebunden. An jedem Kohlenstoffatom bleiben noch drei Valenzen, die durch die Verbindung mit Wasserstoffatomen gesättigt sind.

Die Synthese dieses Kohlenwasserstoffes, man nennt ihn Aethan, beruht auf der Möglichkeit zwei CH_3-Gruppen — „Methylgruppen“ oder „Methylradikale“ — mit einer zu vereinigen.

Die Möglichkeit, Methylradikale miteinander zu verbinden, gewinnt man, wenn man ein Wasserstoffatom des Methans durch ein Halogenatom ersetzt.

Halogenderivate des Grubengases.

Wenn man gleiche Volume Wasserstoffgas und Chlorgas miteinander mischt, so vereinigen sie sich bekanntlich im Dunkeln nur sehr langsam, unter dem Einfluß einer starken Belichtung dagegen sehr schnell zu Salzsäuregas

$$H_2 + Cl_2 = HCl + HCl.$$

In ähnlicher Weise wie der Wasserstoff reagiert auch das Grubengas mit Chlor, es entsteht Methylchlorid und Salzsäure

$$\underset{\text{Methan}}{CH_4} + \underset{\text{Chlor}}{Cl_2} = \underset{\text{Methylchlorid}}{CH_3Cl} + \underset{\text{Salzsäure.}}{HCl}$$

Die Reaktion bleibt aber nicht bei der Bildung von Methylchlorid stehen, vielmehr wirkt alsbald auf das gebildete Methylchlorid ein zweites Molekül Chlor, es entsteht Methylenchlorid

$$\underset{\text{Methylchlorid}}{CH_3Cl} + \underset{\text{Chlor}}{Cl_2} = \underset{\text{Methylenchlorid}}{CH_2Cl_2} + \underset{\text{Salzsäure.}}{HCl}$$

Die Reaktion geht in derselben Weise noch weiter. Aus dem Methylenchlorid entsteht Chloroform $CHCl_3$, aus dem Chloroform der Tetrachlorkohlenstoff CCl_4. Da jedoch die Trennung solcher Gemische schwierig ist, besitzt die Einwirkung von Chlor auf Methan nur ein

theoretisches, kein praktisches Interesse, ein theoretisches deswegen, weil sie uns zeigt, daß man Methylchlorid synthetisch darstellen kann.

Den Chlorverbindungen entsprechen die Brom- und Jodverbindungen.

Metallorganische Verbindungen.

Von den Halogenverbindungen haben die Monohalogenverbindungen für den Chemiker eine ganz besondere Bedeutung, da das Halogen in ihnen sehr „reaktionsfähig“ ist.

Erhitzt man Methyljodid mit Zinkfeile und etwas Kupferpulver, so verbindet sich das Zink mit dem Jod und es entsteht Zinkmethyl

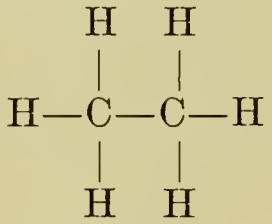
$$2\,CH_3 \cdot J + Zn = 2\,CH_3 \cdot Zn \cdot J$$
$$2\,CH_3 \cdot ZnJ \quad = ZnJ_2 + Zn(CH_3)_2.$$

Das Zinkmethyl $Zn(CH_3)_2$ ist eine farblose, bei 46° siedende Flüssigkeit, die sich an der Luft entzündet. Seine Darstellung und Reinigung muß unter Luftabschluß in einer Kohlensäureatmosphäre erfolgen. Es ist ein Beispiel dafür, daß es Verbindungen von organischen Radikalen mit Metallen gibt, in denen erstere die Rolle der elektronegativen Elemente übernehmen: „metallorganische Verbindungen“. Das Zinkmethyl reagiert nun wieder mit Jodmethyl

$Zn(CH_3)_2$	+	$2\,CH_3 \cdot J$	=	ZnJ_2	+	$2\,CH_3 \cdot CH_3$
Zinkmethyl		Methyljodid		Zinkjodid		Äthan.

Es bildet sich ein neues von Methan verschiedenes Gas, das Äthan.

Die Elementaranalyse des Äthans führt zur Formel CH_3, die Bestimmung der Dampfdichte zur Formel C_2H_6. Da nun das Äthan offenbar durch Vereinigung von 2 Methylgruppen entstanden ist, so können wir seine Zusammensetzung auch ausdrücken durch die Formel $CH_3 \,.\, CH_3$. Da ferner jedes der beiden Kohlenstoffatome vierwertig ist, sind je drei Valenzen durch Wasserstoff gesättigt und je eine zur gegenseitigen Bindung der Kohlenstoffatome verbraucht. Die Zusammensetzung des Äthans ist also



Äthan.

Den Monohalogenverbindungen des Methans entsprechen solche des Äthans. Auch sie lassen sich synthetisch darstellen, aber nach Methoden, die wir erst später kennen lernen werden. Wir haben

C_2H_5Cl	C_2H_5Br	C_2H_5J
Äthylchlorid	Äthylbromid	Äthyljodid.

An Stelle des Zinks läßt man aber zweckmäßiger Magnesium mit den Monohalogenen reagieren. Kocht man das trockene Monohalogen mit Magnesiumspänen in absolut ätherischer Lösung, so entsteht eine der Zinkverbindung entsprechende Magnesiumverbindung, welche sich außer zur Synthese von Kohlenwasserstoffen zu den verschiedensten anderen Reaktionen benutzen läßt. (Grignards Reaktion).

$$CH_3 \cdot J + Mg = CH_3 \cdot Mg \cdot J$$

$$CH_3 \cdot MgJ + HOH = CH_4 + Mg \begin{cases} OH \\ J \end{cases}$$

$$CH_3 \cdot Mg \cdot J + CH_3 \cdot OSO_2OCH_3 = CH_3 \cdot CH_3 + Mg \begin{cases} J \\ O \cdot SO_2 \cdot OCH_3. \end{cases}$$

Ließe man nun Zinkmethyl mit Äthyljodid reagieren, so würde sich das Methyl mit dem Äthylradikal vereinigen.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big\rangle Zn \quad \begin{matrix} J \\ J \end{matrix} \Big| \begin{matrix} CH_2 \cdot CH_3 \\ CH_2 \cdot CH_3 \end{matrix}$$

Es würde das Propan entstehen: $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_3$.

Anstatt des Zinks kann man auch das noch stärker positive Natrium auf die Monohalogene wirken lassen.

$$\begin{matrix} C_2H_5 \cdot J \\ C_2H_5 \cdot J \end{matrix} + \begin{matrix} Na \\ Na \end{matrix} = \begin{matrix} C_2H_5 \\ | \\ C_2H_5 \end{matrix} + 2NaJ.$$

Es vereinigen sich so zwei Äthylradikale zum Butan

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3.$$

Man erhält so auf die eine oder andere Weise vom Methan ausgehend — in der Theorie — die Reihe der gesättigten oder Grenzkohlenwasserstoffe (Paraffine) von der allgemeinen Formel C_nH_{2n+2}, in welcher n die Zahl der Kohlenstoff- bezw. Wasserstoffatome bedeutet.

Grenzkohlenwasserstoffe (Paraffine) C_nH_{2n+2}[1]).

		Schmelzpunkt	Siedepunkt	Spezifisches Gewicht
CH_4	Methan	— 184°	— 164°	0,415 bei 16 4°
C_2H_6	Äthan	— 172,1	— 84,1	0,446
C_3H_8	Propan	— 45	— 44,5	0,535
C_4H_{10}	normales Butan	—	+ 1	0,600 bei 0°
	Isobutan	—	— 17	0,603
C_5H_{12}	normales Pentan	—	+ 36,3	0,454
	Dimethyläthylmethan	—	+ 30,4	0,622
	Tetramethylmethan	— 20	+ 9	—
C_6H_{14}	normales Hexan	—	69	0,660 bei 20°
C_7H_{16}	Heptan		98,3	0,683
C_8H_{18}	Oktan		125,8	0,702
⋮			⋮	
$C_{16}H_{34}$	Hexadekan	18	287	0,775
$C_{17}H_{36}$	Heptadekan	22	303	0,777
$C_{18}H_{38}$	Oktadekan	28	317	0,777
⋮			⋮	
$C_{27}H_{56}$	Heptakosan	60	270	0,780
$C_{31}H_{64}$	Hentriakontan	68	302 bei 15 mm Druck	7,781
$C_{32}H_{66}$	Dotriakontan	70	310	0,781
$C_{35}H_{72}$	Pentatriakontan	75	331	0,782 beim Schmelzpunkt

[1]) Vgl. Viktor Meyer-Paul Jacobson, Lehrb. d. organ. Chem. 1906. Bd. I, S. 164.

Eigenschaften der Grenzkohlenwasserstoffe.

In der Reihe der Grenzkohlenwasserstoffe unterscheidet sich ein jedes Glied von dem vorhergehenden durch ein Mehr von CH_2. Eine solche Reihe nennt man eine homologe Reihe. In ihr zeigen sich einfache Beziehungen zwischen den physikalischen Eigenschaften der Körper und deren Zusammensetzung. Die Körper mit ein bis vier Kohlenstoffatomen sind bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig, dann folgen flüssige Kohlenwasserstoffatome bis etwa zum fünfzehnten Kohlenstoffatom. Die höheren Homologen sind fest. Der Schmelzpunkt steigt langsam mit wachsender Kohlenstoffatomzahl, ebenso wie das spezifische Gewicht und der Siedepunkt.

Die gesättigten Kohlenwasserstoffe sind in Wasser unlöslich. Die mittleren Glieder lösen sich leicht, die höheren schwerer in Alkohol und Äther. Auch die höheren Glieder sind leicht löslich in Chloroform, Xylol u. a.

Die gesättigten Kohlenwasserstoffe zeichnen sich aus durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen konzentrierte Schwefelsäure, rauchende Salpetersäure, Chromsäure u. a. Hierauf bezieht sich auch ihre Bezeichnung als Paraffine (Parum affinis).

Von den gasförmigen Körpern dieser Reihe ist das Methan das wichtigste. Es ist zu 30—45% im Leuchtgas enthalten[1]). Die mittleren Glieder bilden den Hauptbestandteil des pennsylvanischen Erdöls, finden sich aber neben anderen Kohlenwasserstoffen auch in den anderen Erdölen. Durch fraktionierte Destillation wird das Erdöl in verschiedene Teile zerlegt, von denen die bei 40—75° siedenden den Petroläther, die bei 70—80° siedenden das Gasolin, die bei 80—100° das Petroleum-Benzin, 80—120° Ligroin, 120 bis 150° das Putzöl bilden. Die bei 150—300° siedenden Anteile werden mit konzentrierter Schwefelsäure und Natronlauge gereinigt und bilden das Petroleum. Es bleiben Rückstände, die als Schmieröle u. a. Verwendung finden und auch zur Herstellung von Vaseline (aus „Wasser“ und „ἔλαιον“) dienen.

Die harten Paraffine werden aus dem in tertiären Schichten natürlich vorkommenden Erdwachs (Bergtalg, Ozokerit, fossiles Wachs), aus Braunkohlenteer und bituminösen Schiefern gewonnen.

Entstehung der natürlich vorkommenden Grenzkohlenwasserstoffe.

In das Gebiet der Biologie hinüber spielt die Frage nach der Entstehung der natürlich vorkommenden Paraffine. Eine synthetische Bildung aus anorganischen Stoffen, etwa durch Einwirkung von Wasser auf glühendes, kohlenstoffhaltiges Eisen, wie es Berthelot, Byasson, Mendelejew u. a. angenommen haben, ist unwahrscheinlich. Das gleichzeitige Vorkommen von Seetierresten

---

[1]) Beispiel für die Zusammensetzung von Leuchtgas (s. Dammer, Handbuch d. chem. Technologie 1898, Bd. IV, S. 274) 46,2% Wasserstoff, 34,02% Methan, 2,55% Äthylen, 1,21% Propylen, 1,33% Benzol, 8,88% Kohlenoxyd, 3,01% Kohlensäure, 0,65% Sauerstoff, 2,15% Stickstoff.

und Chlornatrium in bituminösen Schiefern sowie deren Gehalt an Stickstoff und Schwefel, ferner die Anwesenheit optisch aktiver Substanzen[1]) deutet vielmehr auf eine Entstehung aus marinen Organismen hin.

Nach einer Hypothese, die viel Bestechendes für sich hat, sollen zeitweise bei Weltkatastrophen die Tiere größerer Seengebiete untergegangen sein, hätten sich an bestimmten Orten in großen Mengen angehäuft und seien einem Fäulnisprozeß anheimgefallen, bei dem ähnlich wie bei der Adipocirebildung das Eiweiß zerstört wurde und nur das Fett übrig blieb. Die Massen wurden bei einem weiteren vulkanischen Ereignis von Gestein überdeckt und gerieten unter hohen Druck. Nun erfolgte unter dem Einfluß der Erdwärme und zwar bei verhältnismäßig niedriger Temperatur eine Zersetzung der Fette, bei welcher Kohlenwasserstoffe entstanden, denen sich unter Umständen auch geringe Mengen optisch aktiver, aus Fäulnisprodukten des Eiweiß entstandener Kohlenwasserstoffe beimengen konnten.

Diese Hypothese findet eine Stütze in Versuchen von Engler[2]). Wenn man nämlich Fette unter einem Druck von 4—10 Atmosphären und einer Temperatur von 320—400° unter Luftabschluß destilliert, so erhält man in einer Ausbeute von etwa 60° ein Destillat, das fast zu 90% aus Kohlenwasserstoffen besteht, die unterhalb 300° sieden.

Man hat aber gegen diese Hypothese eingewendet, daß die Petroleumlager viel zu groß seien, als daß man eine Entstehung aus den Leibern von Tieren annehmen könne und daß die Vorstellung, wonach Tiere plötzlich in so großer Menge untergegangen und an bestimmten Stellen zusammengeschwemmt worden seien, doch ihre großen Bedenken habe. An ihre Stelle versuchten G. Krämer und A. Spilker[3]) eine andere Hypothese zu setzen. Sie hatten gefunden, daß sich aus dem Seeschlick, der sich auf dem Boden eines trocken gelegten, mit dem Haff zusammenhängenden Sees in der Uckermark abgelagert hatte, nach dem Trocknen mittelst Benzol ein Wachs extrahieren ließ, das äußerlich dem Erdwachs glich und bei der Destillation unter Druck, ähnlich wie das Erdwachs, gasförmige und flüssige Kohlenwasserstoffe bildete. Dieser Seeschlick besteht vorwiegend aus verschiedenen Bazilliariazeen-(Diatomeen)Arten, enthält aber auch Teile höherer Pflanzen. Krämer und Spilker nehmen nun an, daß sich in den Faltelungen der Erdkruste Seen bildeten, in welchen sich in ungeheuren Massen Bazilliariazeen bildeten, so daß Seeschlicklager von einer, je nach der Tiefe der Seen mehr oder weniger großer Dicke entstanden. Diese wurden von dem herabgeschwemmten Detritus der Gebirge überlagert. Der Druck der Massen aufeinander, verbunden mit säkularen Hebungen und Senkungen beseitigten zuerst das Wasser in dem Seeschlick, später auch die den Zellsaft bildende, stickstoffhaltige, organische Substanz, während das in den Bazilliariazeen enthaltene Öl, zu Erdwachs umgewandelt, zurückblieb.

---

[1]) Vgl. C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **1**, 368 (1906), **7**, 199 (1907).
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1816 (1888), **22**, 592 (1889).
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2940 (1900).

Durch diese Hypothese lassen sich, wie hier nicht näher ausgeführt werden soll, die Beschaffenheit der Ölfundstätten und ihr Zusammenhang mit dem Gebirge, die Entstehung des Erdwachses sowie die Verschiedenheiten der amerikanischen, rumänischen, russischen Erdöllager erklären. Auffallend erscheint nur, daß der von beiden Forschern untersuchte Seeschlick eine erhebliche Menge von Kohlehydraten enthielt, so daß nicht recht ersichtlich ist, warum jene Forscher den Seeschlick nur aus Bazilliariazeen und nicht auch aus niederen Pflanzen hervorgehen lassen, da nicht nur die Bazilliariazeen der mikroskopischen Untersuchung zu Folge „Fett“ enthalten, sondern auch Moose und ähnliche. Haben doch auch Krämer und Spilker aus Franzensbader Moor ein Wachs extrahiert, das bei der Destillation neben Gasen einen paraffinartigen Körper gab.

Nach dem chemischen Verhalten der Paraffine ist zu erwarten, daß sie im tierischen Körper keine Veränderung erfahren. Eine entgegengesetzte Angabe von W. v. Sobieranski[1]) bedürfte der Nachprüfung. Die Chirurgen bedienten sich gelegentlich der subkutanen Einspritzung hochschmelzender Paraffine um Einsenkungen der Haut, die durch das Fehlen von Knochen entstanden waren, auszugleichen. Die Versuche scheiterten daran, daß auch die Paraffine, deren Schmelzpunkt über der Körpertemperatur lag, nicht am Orte der Einspritzung liegen blieben, sie flossen und verbreiteten sich in die Gewebe.

Angegriffen werden höher schmelzende Paraffine nur von bestimmten Schimmelpilzen[2]).

Einwertige Alkohole.

An dem Beispiele der Kohlenwasserstoffe haben wir gesehen, wie man imstande ist Kohlenstoffatome miteinander zu verknüpfen.

Wir wollen uns mit den dort erwähnten Methoden vor der Hand begnügen. Mit der Zeit werden wir noch zahlreiche andere Methoden kennen lernen, die zum Aufbau kohlenstoffreicher Verbindungen führen und kommen nun zu unserer zweiten Aufgabe Hydroxylgruppen an Kohlenstoffatome anzulagern. Auch hierzu benutzen wir die Halogenderivate der Kohlenwasserstoffe.

Synthese einwertiger Alkohole.

Erhitzt man Methylchlorid mit Wasser, so verbindet sich ein Wasserstoffatom mit dem Chlor zu Salzsäure, die Hydroxylgruppe tritt an Stelle des Wasserstoffatoms, es entsteht der Methylalkohol:

$$\underset{\text{Methylchlorid}}{CH_3 \cdot Cl} + \underset{\text{Wasser}}{H \cdot OH} = \underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3 \cdot OH} + \underset{\text{Salzsäure.}}{HCl}$$

Der Austausch von Halogen gelingt hier, wie in anderen Fällen, noch leichter, wenn man auf das Jodid feuchtes Silberoxyd, das wie Silberhydroxyd reagiert, einwirken läßt.

---

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 340 (1893).
2) O. Rahn, Centralbl. f. Physiol. **20**, 491 (1906).

$$\underset{\text{Äthyljodid}}{C_2H_5 \cdot J} + Ag \cdot OH = \underset{\text{Äthylalkohol.}}{C_2H_5 \cdot OH} + AgJ$$

Der Methyl- und Äthylalkohol bilden die niedrigsten Glieder der homologen Reihe der einwertigen, gesättigten Alkohole:

CH_4	C_2H_6	C_3H_8	C_4H_{10}	C_5H_{12}
Methan	Äthan	Propan	Butan	Pentan.
$CH_3 \cdot OH$	$C_2H_5 \cdot OH$	$C_3H_7 \cdot OH$	$C_4H_9 \cdot OH$	$C_5H_{11} \cdot OH$
Methyl-alkohol (Methanol)	Äthyl-alkohol (Äthanol)	Propyl-alkohol (Propanol)	Butyl-alkohol (Butanol)	Amyl-alkohol (Pentanol) usw.

Alkohole $C_nH_{2n+1} \cdot OH$ [1]).

		Schmelzpunkt	Siedepunkt	Spezifisches Gewicht	
Methylalkohol	$CH_3 \cdot OH$	− 94 bez. 98	64,5	0,812	bei 0° bez. auf Wasser von 0°.
Äthylalkohol	$CH_3 \cdot CH_2(OH)$	−112 „ 117	78	0,806	
Propylalkohol primär	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2(OH)$	−127	97	0,807	
„ sekundär	$CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$		81		
Butylalkohol norm. primär	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2(OH)$	−79,9 „ 122	117	0,810	bei 20° bez. auf Wasser von 4°
„ norm. sekundär	$C_2H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$		100	0,808	
„ iso, primär	$(CH_3)_2CH \cdot CH_2(OH)$		107	0,806	
„ iso, tertiär	$(CH_3)_2C(OH)OH_3$		83	0,786	
Amylalkohol norm. primär	$CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot CH_2(OH)$		138	0,817	
Isobutylkarbinol	$(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH_2(OH)$		130	0,810	
Aktiver Amylalkohol	$CH_3 \cdot CH(C_2H_5) \cdot CH_2(OH)$		128	0,816	
Hexylalkohol normal	$CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot CH_2 \cdot (OH)$		157	0,833	bez. 0° bez. auf Wasser von 0°
Heptylalkohol „	$CH_3(CH_2)_5 \cdot CH_2(OH)$	−36,5	176	0,836	
Oktylalkohol „	$CH_3 \cdot (CH_2)_6 \cdot CH_2(OH)$	−17,9	195	0,839	
Nonylalkohol „	$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH_2(OH)$	− 5	213	0,842	
Dezylalkohol „	$CH_3 \cdot (CH_2)_8 \cdot CH_2(OH)$	+ 7	231	0,839	beim Schmelzpunkt bez. auf Wasser von 4°.
Undezylalkohol „	$CH_3 \cdot (CH_2)_9 \cdot CH_2(OH)$	+19	131		
Zetylalkohol	$CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot CH_2(OH)$	+50	190	0,818	
Oktadezylalkohol	$CH_3 \cdot (CH_2)_{16} \cdot CH_2\ OH)$	+59	211	0,813	
			bei 15 mm Druck		

Eigenschaften der einwertigen Alkohole.

Die Alkohole sind farblose, neutral reagierende Körper. Die Methyl-, Äthyl-, Propylalkohole sind leicht bewegliche, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare, die Alkohole mit 4—12 Kohlenstoffatomen ölige Flüssigkeiten, die Alkohole mit mehr Kohlenstoffatomen sind fest und kristallinisch. Die niederen Glieder haben einen charakteristischen Geruch und Geschmack, die höheren sind geschmack- und geruchlos. Die Änderungen von Schmelzpunkt, Siedepunkt und spezifischem Gewicht, die mit der Zunahme der Kohlenstoffatome verbunden sind, sind aus der Tabelle zu entnehmen. —

Die synthetische Darstellung des Methyl- und Äthylalkohols hat nur eine wissenschaftliche Bedeutung. Für die mannigfachen ge-

[1]) Vgl. F. Krafft, Organische Chemie. Franz Deuticke, Leipzig-Wien 1905, S. 97.

werblichen Zwecke wird der Methylalkohol durch die trockene Destillation von Holz und der Äthylalkohol durch Vergären von Traubenzucker gewonnen.

Diese Alkohole bilden das Ausgangsmaterial zur Darstellung der für den Chemiker so wertvollen Halogenalkyle.

Halogenalkyle.

Man kann die Halogenalkyle erhalten, indem man die Halogenwasserstoffe auf die Alkohole einwirken läßt:

$$C_2H_5 \cdot OH + HCl = C_2H_5 \cdot Cl + H_2O.$$

Wie man sieht, ist dies die Umkehr derjenigen Reaktion, nach welcher synthetisch der Methylalkohol erhalten wurde. In der Tat wirkt das Wasser, welches bei der Reaktion des Alkohols mit der Salzsäure entsteht, der Bildung des Chlorids entgegen. Um trotzdem das in der Medizin als Lokalanästetikum benutzte Äthylchlorid in genügender Ausbeute zu erhalten, setzt man zu dem Alkohol vor dem Einleiten von Salzsäure Chlorzink hinzu, welcher die Wirkung des Wassers beschränkt.

Im allgemeinen benutzt man aber zur Herstellung der Halogenalkyle die Halogene des Phosphors.

Wenn Phosphortrichlorid in Berührung mit Wasser kommt, so zerfällt es in phosphorige Säure und Salzsäure

$$\underset{\text{Phosphor-trichlorid}}{PCl_3} + 3\,HOH = \underset{\text{phosphorige Säure}}{P(OH)_3} + 3\,HCl$$

analog entsteht aus Phosphortrichlorid und Alkohol das Äthylchlorid

$$\underset{\text{Phosphor-trichlorid}}{PCl_3} + 3\,\underset{\text{Äthyl-alkohol}}{C_2H_5 \cdot OH} = \underset{\text{phosphorige Säure}}{P(OH)_3} + 3\,\underset{\text{Äthylchlorid (Chloräthan).}}{C_2H_5 \cdot Cl}$$

Ähnlich wirkt auch das Phosphorpentachlorid

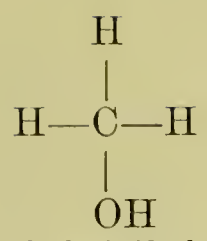
$$\underset{\text{Phosphor-pentachlorid}}{PCl_5} + H_2O = \underset{\text{Phosphor-oxychlorid}}{POCl_3} + \underset{\text{Salzsäure}}{HCl + HCl}$$

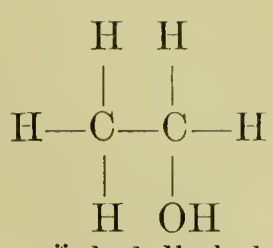
$$\underset{\text{Phosphor-pentachlorid}}{PCl_5} + \underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5 \cdot OH} = \underset{\text{Phosphor-oxychlorid}}{POCl_3} + \underset{\text{Äthyl-chlorid.}}{C_2H_5 \cdot Cl} + HCl$$

Häufiger benutzt man diese Reaktionen zur Darstellung der Brom- und Jodalkyle, nur läßt man nicht die fertigen Phosphorhalogene auf die Alkohole einwirken, sondern fügt zu einem Gemisch von rotem Phosphor und dem Alkohol Brom bezw. Jod.

Sowohl die Bildung der Alkohole aus den Halogenalkylen durch Einwirkung von Wasser, wie der Verlauf der Reaktionen bei der Entstehung der Halogenverbindungen aus den Alkoholen beweist uns, daß in den Alkoholen eine Hydroxylgruppe enthalten ist.

Die Struktur des Methylalkohols und Äthylalkohols kann demnach nur die sein:

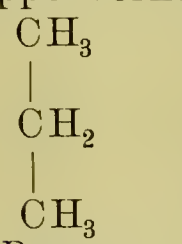

Methylalkohol

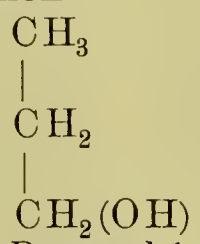

Äthylalkohol.

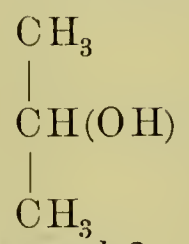
Es ist hierbei gleichgültig, welches der Wasserstoffatome durch eine OH-Gruppe ersetzt wird.

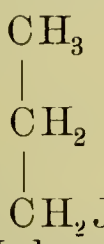
Strukturisomerie.

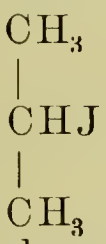
Kommen wir dagegen zum Propylalkohol, so erhalten wir zwei in ihren Eigenschaften verschiedene Verbindungen, je nachdem wir die Substitution des Wasserstoffs an einer Methyl- oder Methen-Gruppe vornehmen:


Propan


Propanol 1
primärer
Propylalkohol


Propanol 2
sekund. od. Iso-

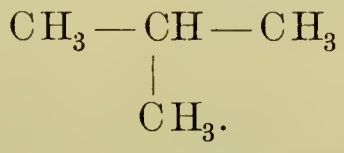

1 Jodpropan
primäres


2 Jodpropan
sekund. od. Iso-
Propyljodid.

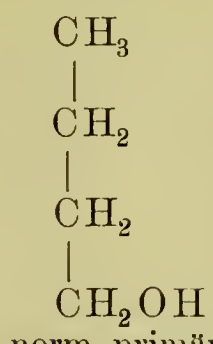
Die Zahl der Atome ist in den beiden Propylalkoholen und ebenso in den entsprechenden Halogenverbindungen die gleiche, aber die Art wie diese Atome verknüpft sind, ist eine verschiedene — das erste Beispiel für eine „Isomerie“, und zwar für eine „Strukturisomerie“.

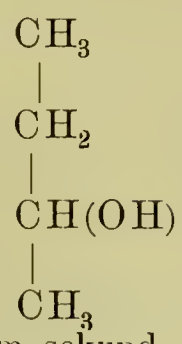
Die Zahl der isomeren Körper nimmt mit der Anzahl der Kohlenstoffatome in doppelter Weise zu: 1. dadurch, daß die Möglichkeit einer verschiedenartigen Verbindung der Kohlenstoffatome untereinander zunimmt und 2. dadurch, daß die Zahl der verschiedenen Orte, an denen die Substitution erfolgen kann, eine größere wird.

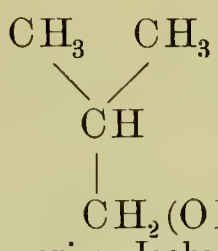
Neben dem normalen Butan $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$, gibt es ein Isobutan oder Methylpropan

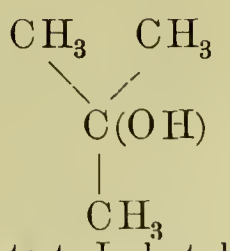


Von ihnen leiten sich vier isomere Butylalkohole ab:


norm.-primärer
Butylalkohol
Butanol 1


norm.-sekund.
Butanol 2

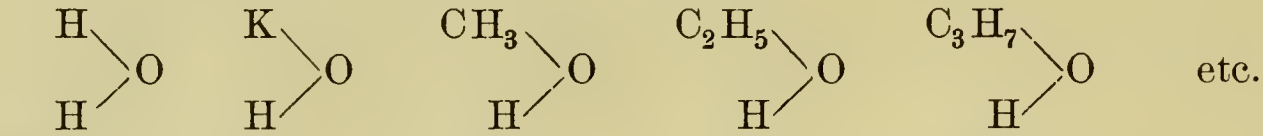

prim. Isobutyl-
alkohol
Methylpropanol 1


tert. Isobutyl-
alkohol
Methylpropanol 2.

Wir unterscheiden hiernach primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole, je nachdem die OH-Gruppe sich an einem Kohlenstoffatom befindet, das mit einem, zwei oder drei anderen Kohlenstoffatomen verbunden ist. Diese Bindung bedingt, wie wir später noch sehen werden, gewisse Verschiedenheiten der isomeren Alkohole gegenüber verschiedenen chemischen Einwirkungen. Das charakterische in allen Alkoholen ist aber die Hydroxylgruppe.

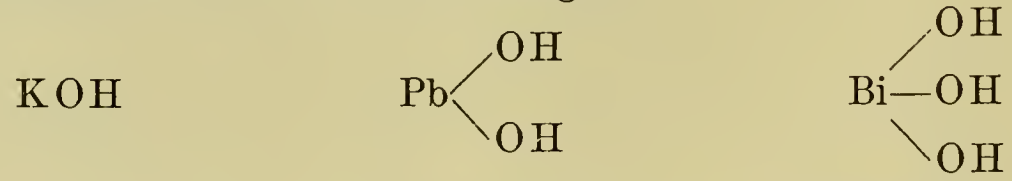
Mehrwertige Alkohole.

Die einwertigen Alkohole können wir auffassen als Wasser, in welchem ein Wasserstoffatom ersetzt ist, durch einen Kohlenwasserstoffrest. Die Alkylgruppe der Alkohole gleicht dem Metall in dem Hydroxyd eines einwertigen Metalls.



Wasser — Kaliumhydroxyd — Methylalkohol — Äthylalkohol — Propyl- u. Isopropylalkohol.

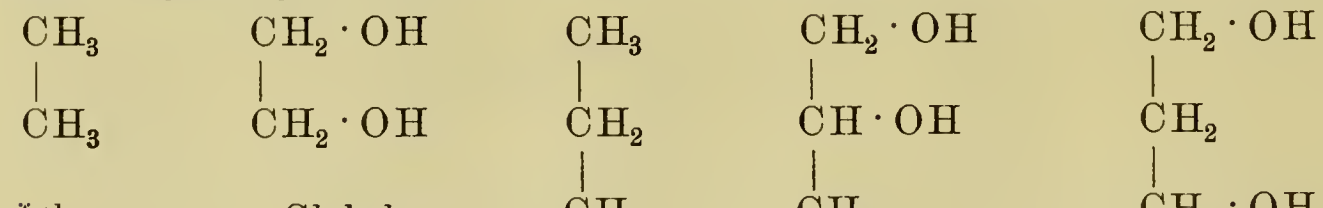
Nun gibt es bekanntlich nicht blos Hydroxyde von einwertigen Metallen, sondern auch von mehrwertigen.



Kaliumhydroxyd — Bleihydroxyd — Wismuthydroxyd.

Solchen mehrwertigen Metallhydroxyden entsprechen auch mehrwertige Alkohole.

Zweiwertige Alkohole oder Glykole entstehen, wenn man in Kohlenwasserstoffen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome enthalten, je ein Wasserstoffatom in zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen durch Hydroxyl ersetzt.



Äthan — Glykol (Äthandiol 1·2) — Propan — α-Propylglykol (Propandiol 1·2) — β-Propyl- od. Trimethylenglykol (Propandiol 1·3).

Zu ihrer Darstellung können ähnlich wie bei den einwertigen Alkoholen die entsprechenden Halogenverbindungen benutzt werden, zur Darstellung des niedrigsten Gliedes dieser Reihe, des Glykols im engeren Sinne, das Äthylenbromid $C_6H_4Br_2$.

Das Äthylenbromid ist das Bromid eines „ungesättigten“ Kohlenwasserstoffs, des Äthylens, eines Gases, das unter bestimmten Bedingungen beim Erhitzen von Alkohol mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht:

$$\underset{\text{Äthylalkohol}}{CH_3\cdot CH_2\cdot OH} = \underset{\text{Äthylen (Äthen)}}{CH_2{=}CH_2} + \underset{\text{Wasser.}}{H\cdot OH}$$

Leitet man das Äthylen in Brom, so vereinigt es sich mit diesem zu Äthylenbromid

$$\underset{\text{Äthylen (Äthen)}}{CH_2{=}CH_2} + \underset{\text{Brom}}{Br_2} = \underset{\text{Äthylenbromid (Äthenbromid).}}{CH_2Br\cdot CH_2Br}$$

Das Brom wird beim Erhitzen mit Wasser, besser beim Kochen mit Kaliumkarbonatlösung, also durch Wirkung eines schwachen Alkalis gegen OH ausgetauscht:

$$\begin{array}{l} CH_2Br\,H\cdot OH \\ CH_2Br\,H\cdot OH \end{array}$$

Es entsteht Glykol, eine farblose, in Wasser leicht, in Äther schwer lösliche Flüssigkeit von süßem Geschmack.

In ähnlicher Weise kann man aus den Dibrompropanen die entsprechenden Glykole erhalten.

Auch der einfachste **dreiwertige Alkohol**, das **Glyzerin**, $CH_2(OH)\cdot CH(OH)\cdot CH_2(OH)$, läßt sich aus der entsprechenden Halogenverbindung, dem Trichlorhydrin oder Tribromhydrin, $CH_2Br\cdot CHBr\cdot CH_2Br$, erhalten, indem man die Halogenatome durch OH-Gruppen ersetzt.

Die Synthese des Tribromhydrins können wir freilich noch nicht besprechen, sie sei nur durch die folgenden Formeln angedeutet:

$\underset{\text{Methan}}{CH_4}$ $\underset{\text{Methylchlorid}}{CH_3\cdot Cl}$ $\underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3\cdot OH}$ $\underset{\text{Essigsäure}}{CH_3\cdot COOH}$ $\underset{\text{Aceton.}}{CH_3\cdot CO\cdot CH_3}$

$\underset{\text{Isopropylalkohol}}{CH_3\cdot CH(OH)\cdot CH_3}$ $\underset{\text{Propylen}}{CH_3\cdot CH_2:CH_2}$ $\underset{\text{Propylenbromid}}{CH_3\cdot CHBr\cdot CH_2Br}$

$\underset{\text{Tribromhydrin.}}{CH_2Br\cdot CHBr\cdot CH_2Br}$

Da das Tribromhydrin nach der Art seiner Darstellung an jedem Kohlenstoffatom ein Bromatom enthält, so müssen auch die drei Hydroxylgruppen des Glyzerins auf die drei Kohlenstoffatome verteilt sein. Hiermit stimmt auch das ganze chemische Verhalten des Glyzerins überein.

Glyzerin $C_3H_8O_3$ ist ein dicker, stark süßschmeckender Syrup, der in der Kälte zu sehr zerfließlichen rhombischen Kristallen erstarrt. Schm.-P. 17—20°, Sd.-P. 290°. In Wasser und Alkohol ist es in jedem Verhältnis löslich, in Äther unlöslich. Mit Wasserdämpfen ist es etwas flüchtig. Es löst Kupferhydroxyd mit blauer Farbe auf, reduziert es aber nicht beim Erhitzen. Beim trokenen Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder Borsäure liefert es Akrolein (s. Kap. 3 u. 5, 4).

Glyzerin bildet sich in geringer Menge bei der alkoholischen Gärung und ist infolgedessen ein nie fehlender Bestandteil von Wein und Bier und zwar mit solcher Regelmäßigkeit, daß man die Bestimmung des Glyzerins als Anhaltspunkt zur Beurteilung der Naturreinheit des Weins benutzt hat. Auch im Blute[1]) sind anscheinend kleine Mengen von Glyzerin enthalten: in 1000 T. Pferdeblut 0,076, in 1000 T. Pferdeblutplasma 0,095, in 1000 T. Rinderblut 0,070 g.

Zur Bestimmung des Glyzerins im Blute dient das Zeiselsche Jodidverfahren. Es beruht darauf, daß bei Einwirkung von starker Jodwasserstoffsäure auf Glyzerin Isopropyljodid entsteht.

$$C_3H_5(OH)_3 + 5\,HJ = CH_3 \cdot CHJ \cdot CH_3 + 3\,H_2O + J_2.$$

Das Isopropyljodid ist flüchtig und wird, nachdem es mittelst einer Aufschwemmung von rotem Phosphor vom begleitenden Jodwasserstoff und Jod befreit worden ist in eine alkoholische Silbernitratlösung geleitet. Hier zersetzt es sich unter Bildung von Jodsilber ab, dessen Menge durch Wägung oder in anderer Weise bestimmt werden kann. Andere Bestimmungsmethode s. Kap. 5, 4.

Die technische Darstellung des Glyzerins aus Fetten (s. S. 60) sowie sein Verhalten im tierischen Organismus soll später (Kap. 13, 2) erwähnt werden.

---

[1]) F. Tangl-St. Weiser, Arch. f. d. ges. Physiol. **115**, 152 (1906).

3. Kapitel.

Gesättigte Fettsäuren $C_{n_2}H_2nO_2$. Ungesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n-2}O_2$. Ungesättigte Fettsäuren C_nH_{2n-4} und C_nH_{2n-6}.

Gesättigte Fettsäuren $Cn_2H_2nO_2$.

Wir gehen zu einer neuen Gruppe von Verbindungen über, welcher die bei der Spaltung der Fette entstehenden Säuren, die Fettsäuren, angehören.

Die Fettsäuren lassen sich durch Oxydation aus den entsprechenden Alkoholen gewinnen.

Es ist eine bekannte Erfahrung, daß alkoholhaltige Flüssigkeiten sehr bald sauer werden, wenn man sie in offenen Gefäßen bei Zimmertemperatur sich selbst überläßt. Aus Wein oder Bier entsteht „Essig“, d. h. aus dem Äthylalkohol entsteht Essigsäure. Aber nur bei genügendem Luftzutritt entsteht nur Essigsäure. Ist der Luftzutritt ungenügend, so findet sich in der sauren Flüssigkeit neben Essigsäure ein Zwischenprodukt zwischen Alkohol und Essigsäure, der **Aldehyd.**

Die Beziehung der drei Körper, Alkohol, Aldehyd, Essigsäure, zueinander, wird durch die folgenden Gleichungen ausgedrückt

$$\underset{\substack{\text{Äthylalkohol}\\(\text{Äthanol})}}{C_2H_6O} + O = \underset{\substack{\text{Azetaldehyd}\\(\text{Äthanal})}}{C_2H_4O} + H_2O$$

$$\underset{\substack{\text{Azetaldehyd}\\(\text{Äthanal})}}{C_2H_4O} + O = \underset{\substack{\text{Essigsäure}\\(\text{Äthansäure}).}}{C_2H_4O_2}$$

Die Gleichungen zeigen, daß Sauerstoffatome die Oxydation bewirken. Der molekulare Sauerstoff der Luft vermag nicht den Alkohol zu oxydieren. Er wird erst wirksam durch „Sauerstoffüberträger“ oder „Katalysatoren“, die ihn „aktivieren“. Ein solcher noch wenig untersuchter Katalysator, der anderen „Oxydasen“ an die Seite zu stellen ist, ist in den Essigbakterien enthalten.

Zur Oxydation der Alkohole kann man sich aber auch der anorganischen Sauerstoffüberträger bedienen. Der bestbekannte von

ihnen ist der Platinmohr. Eine kleine Menge von ihm bringt bekanntlich ein Gemisch von Luft und Wasserstoff (Döbereiners Zündmaschine) oder ein Gemisch von Luft und Leuchtgas zur Entzündung, indem er den Sauerstoff der Luft aktiviert. Ein Tropfen einer alkoholhaltigen Flüssigkeit nimmt auf Platinmohr bald saure Reaktion an durch Bildung von Essigsäure.

In der Technik benutzt man die katalytische Wirkung des Platins oder besser noch die des viel billigeren Kupferoxyds zur Darstellung von Formaldehyd CH_2O (Methanal). Leitet man Dämpfe von Methylalkohol, mit den entsprechenden Mengen Luft- oder Wasserdampf gemischt, über eine gelinde erwärmte, oberflächlich oxydierte Spirale aus Kupferdrahtnetz, so gerät das Metall ins Glühen und bleibt glühend, solange es mit dem Luftalkoholgemisch in Berührung ist. Von dem Metall wird der Sauerstoff der Luft auf den Alkohol übertragen, unter reichlicher Wärmeentwickelung entsteht der Formaldehyd. Seine stechend riechenden Dämpfe werden in Wasser aufgefangen. Die wässerige Lösung, die 40% Formaldehyd enthält, kommt als Formol (Formalin) in den Handel, um für die Zwecke der Desinfektion sowie zur Konservierung und Härtung anatomischer Präparate ausgedehnte Anwendung zu finden. Mit Ammoniak bildet der Formaldehyd das Hexamethylentetramin (Urotropin) $C_6H_{12}N_4$.

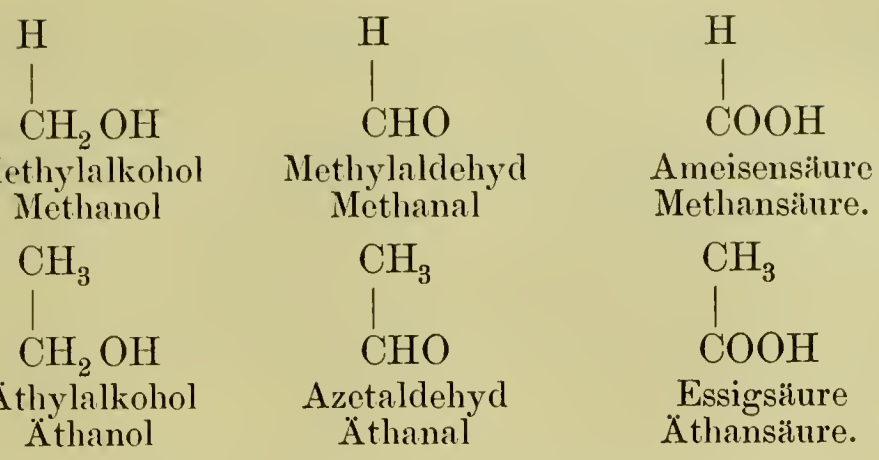
Zur Darstellung der übrigen Aldehyde aus den Alkoholen bedient man sich der Chromsäure. Man behandelt den Alkohol mit einem Gemisch von Kaliumbichromat und Schwefelsäure.

$$\underset{\text{Alkohol}}{3\,C_2H_6O} + \underset{\text{Kaliumchromat}}{2\,K_2CrO_4} + 5\,H_2SO_4 = \underset{\text{Aldehyd}}{3\,C_2H_4O} + \underset{\text{Chromsulfat.}}{Cr_2(SO_4)_3} + 2\,K_2SO_4 + 8\,H_2O$$

Das in der Chromsäure sechswertige Chrom wird zu grünen dreiwertigen Chromiionen reduziert, gleichzeitig tritt der obstartige Geruch des Aldehyds auf. Die Grünfärbung und der Geruch sind so charakteristisch, daß man diese Reaktion zur Erkennung von Alkohol bezw. Chromsäure benutzt.

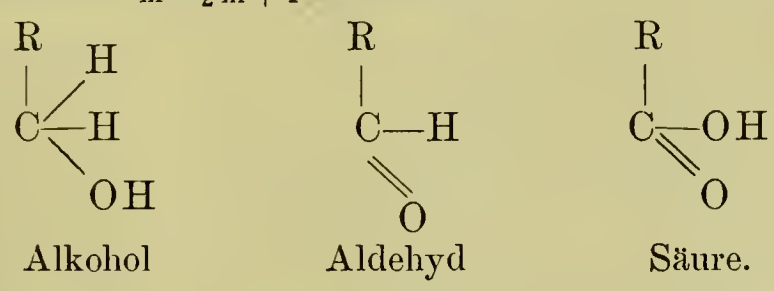
Der Azetaldehyd (Äthanal), auch kurzweg Aldehyd genannt, ist eine farblose, leicht bewegliche, zum Husten reizende Flüssigkeit, die bei 21^0 siedet.

In gleicher Weise wie der Äthylalkohol lassen sich auch der primäre Propylalkohol und die anderen primären Alkohole durch Chromsäure zu den entsprechenden Aldehyden oxydieren. Hierbei darf man aber keine zu große Menge des Oxydationsmittels nehmen. Denn durch weitere Oxydation entsteht, wie aus der oben angeführten Gleichung ersichtlich ist, aus dem Aldehyd die Säure. Wie der Aldehyd zur Essigsäure, wird der Formaldehyd zur Ameisensäure, der Propionaldehyd zu Propionsäure, der Butylaldehyd zu Buttersäure oxydiert usw.



Auch diese Oxydation erfolgt allmählich schon beim Stehen an der Luft und viel schneller durch Sauerstoffüberträger sowie durch Metalloxyde in alkalischer Lösung. Erwärmt man eine ammoniakalische Silberlösung mit einer verdünnten Aldehydlösung, so scheidet sich das Silber zum Teil in Form eines Silberspiegels auf der Wand des Reagenzglases ab — eine für Aldehyde charakteristische Reaktion.

Die Oxydation des Alkohols zum Aldehyd und zur Säure findet an demselben Kohlenstoffatom statt. Die Beziehungen zwischen Alkohol, Aldehyd und Säure zeigen die folgenden Formeln, in denen R ein beliebiges Radikal C_mH_{2m+1} bedeutet.



Alkohol Aldehyd Säure.

Für den Alkohol charakteristisch ist die „Karbinolgruppe“ $H\overset{|}{\underset{|}{C}}OH$, für den Aldehyd (sowie die später zu erwähnenden Ketone) die „Karbonylgruppe“ $\overset{|}{\underset{|}{C}}=O$, für die Säure die „Karboxylgruppe“ — COOH. Das Wasserstoffatom der Karboxylgruppe spaltet sich in wässeriger Lösung als Ion ab, ähnlich den Wassserstoffatomen der anorganischen Säuren.

$$NO_3^- \quad H^\cdot + Na^\cdot \quad OH^- = H_2O + Na^\cdot + NO_3^-$$
$$CH_3COO^- \quad H^\cdot + Na^\cdot \quad OH^- = H_2O + Na^\cdot + CH_3COO^-$$

Auf der folgenden Tabelle findet sich die Hauptmenge der bisher bekannten Fettsäuren verzeichnet. Sie bilden eine homologe Reihe, in der sich wieder in leicht ersichtlicher Weise Schmelzpunkt, Siedepunkt und spezifisches Gewicht mit der Zahl der Kohlenstoffatome und der Art ihrer Verkettung ändert.

Die niederen Glieder der Reihe sind leicht bewegliche Flüssigkeiten, dann werden die Säuren bei gewöhnlicher Temperatur ölig, schließlich fest und hart. Alle Fettsäuren sind alkohol- und ätherlöslich. Die niederen Glieder sind in Wasser löslich; mit der Zahl

der Kohlenstoffatome nimmt die Löslichkeit in Wasser schnell ab. Kaprin- und Laurinsäure sind auch in kochendem Wasser nur sehr wenig löslich. Die in Wasser löslichen Fettsäuren sind mit Wasserdämpfen flüchtig und zeigen einen charakteristischen Geruch. Ameisensäure und Essigsäure reizen die Schleimhäute stark. Mit der Löslichkeit in Wasser nimmt auch die elektrolytische Dissoziation, die Stärke der Säuren ab. Die höheren Fettsäuren sind schwache Säuren, ihre Salze unterliegen in wässeriger Lösung weitgehend der hydrolytischen Spaltung.

Fettsäuren $C_nH_{2n}O_2$ [1]).

		Mit Karboxyl verbundener Rest	Schmelzpunkt	Siedepunkt	Spezifisches Gewicht
CH_2O_2	Ameisensäure	$H-$	8,6	101°	1,2256 bei 15,1° C
$C_2H_4O_2$	Essigsäure	CH_3-	16,7	118°	1,0607 „ 35°
$C_3H_6O_2$	Propionsäure	CH_3CH_2-	— 23	140,7°	1,0168 „ 0°
$C_4H_8O_2$	n-Buttersäure	$CH_3(CH_2)_2-$	+ 2	162,5°	0,9886 „ 0°
	Isobuttersäure	$(CH_3)_2CH_2-$		154°	0,9651 „ 0°
$C_5H_{10}O_2$	n-Valeriansäure	$CH_3(CH_2)_4-$	— 20	185,5°	0,9562 „ 0°
	Isovaleriansäure	$(CH_3)_2CHCH_2-$		176,3°	0,9467 „ 0°
	r-Methyläthylessigs.	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH-$	+ 35,4	177°	0,941 „ 21°
	Trimethylessigs.	$(CH_3)_3C-$	— 1,5	164°	0,945 „ 0°
$C_6H_{12}O_2$	n-Kapronsäure	$CH_3(CH_2)_4-$		205°	0,925
	Isobutylessigsäure	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2-$		200°	
	d-Methyl-Äthylpropionsäure [2])	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CHCH_2-$		196°	0,918
$C_7H_{14}O_2$	Önanthsäure	$CH_3(CH_2)_5-$	— 10,5	223°	0,910 „ 20°
$C_8H_{16}O_2$	Kaprylsäure		+ 16,5	237°	0,911 „ 12,5
$C_9H_{18}O_2$	Pelargonsäure		+ 12,5	254°	0,930 „ 37°
$C_{10}H_{20}O_2$	Kaprinsäure		+ 31,4	201 (bei 100 mm Hg Druck)	
$C_{11}H_{22}O_2$	Undezylsäure		28,5	214 (bei 100 mm Hg Druck)	0,8750 „ 43,6
$C_{12}H_{24}O_2$	Laurinsäure		44,6	227 (bei 100 mm Hg Druck)	0,8622 „ 53,8
$C_{14}H_{28}O_2$	Myristinsäure		53,8	250 (bei 100 mm Hg Druck)	0,8527 „ 62
$C_{16}H_{32}O_2$	Palmitinsäure		62	271 (bei 100 mm Hg Druck)	0,8452 „ 69,2
$C_{18}H_{36}O_2$	Stearinsäure		69,2	291 (bei 100 mm Hg Druck)	
$C_{20}H_{40}O_2$	Arachinsäure		75		
$C_{22}H_{44}O_2$	Behensäure		+ 73		0,836
$C_{26}H_{52}O_2$	Zerotinsäure		78		
$C_{30}H_{60}O_2$	Melissinsäure		90		

Die flüchtigen Fettsäuren sind in kleinen Mengen in Form ihrer Ester in den Pflanzen weit verbreitet.

Ameisensäure [3]) findet sich in verhältnismäßig großer Menge in dem Sekret, welches gewisse Ameisen in einer am After befindlichen Giftdrüse bilden. Auch von einer am Prothorax mündenden Drüse einer Larve der Gattung Cerura

---

[1]) Vgl. F. Krafft, Lehrbuch d. org. Chemie 1905, S. 125.
[2]) C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **7**, 178 (1907).
[3]) O. v. Fürth, Vergleichende chem. Physiologie d. nied. Tiere. Jena 1893, S. 342.

(Dicranura) wird Ameisensäure gebildet. Die Sekrete zeigen stark saure Reaktion und besitzen wie die Ameisensäure die Fähigkeit Silbernitrat und Merkurinitratlösung zu reduzieren.

Zum Nachweis der Ameisensäure wurden die Ameisen bzw. die Larven zerrieben und mit Wasser destilliert. Aus dem Destillat ließ sich das schön kristallisierende, für Ameisensäure charakteristische Bleisalz darstellen. Beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure zerfiel es unter Bildung von Kohlenoxyd.

$$\underset{\text{Ameisensäure}}{HCOOH} = \underset{\text{Wasser}}{H_2O} + \underset{\text{Kohlenoxyd.}}{CO}$$

Die Giftwirkung, welche das Sekret besonders exotischer Ameisen zeigt, geht ebensowenig wie die des Bienenstichs, der Prozessions- und anderer Raupen oder der Aktinien von Ameisensäure aus. Auch das Brennen der Brennnesseln ist nicht durch Ameisensäure bedingt.

Flüchtige Fettsäuren entstehen ferner aus den Kohlehydraten, dem Glyzerin u. a. bei der Zersetzung durch Spaltpilze, sowie bei der Fäulnis der verschiedensten Eiweißkörper. Die höheren Fettsäuren bilden den Hauptbestandteil der pflanzlichen und tierischen Fette. Erstere enthalten zuweilen eine gewisse, immerhin kleine Menge niederer Fettsäuren. Von den tierischen Fetten enthält solche in nennenswerter Menge nur die Butter (s. u.)

Ungesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n-2}O_2$.

(Akryl- oder Ölsäurereihe.)

Neben der Palmitinsäure und Stearinsäure enthalten die tierischen und auch die pflanzlichen Fette die Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$. Sie gehört zur Reihe der ungesättigten Fettsäuren.

In den bisher besprochenen Verbindungen waren stets alle Valenzen des vierwertigen Kohlenstoffatoms gesättigt, teils durch Wasserstoffatome, teils durch Valenzen des Sauerstoffatoms, teils waren sie zur gegenseitigen Bindung der Kohlenstoffatome benutzt worden und zwar immer so, daß zur Bindung mit einem anderen Kohlenstoffatom je eine Valenz verbraucht wurde.

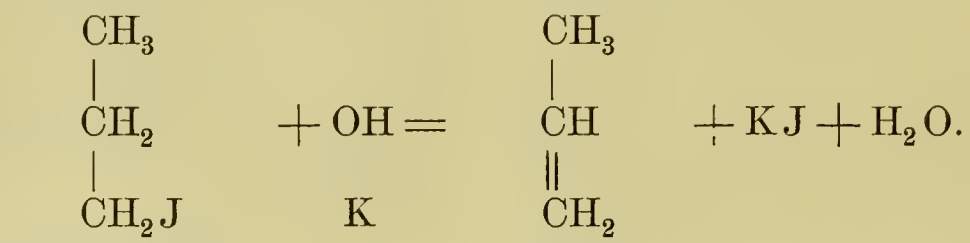
CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2
CH_3	CH_2	CH_2	CH	COH
	Cl	OH	O	O
Kohlenwasserstoff	Monohalogen d. ges. Kohlenw.	Einw. Alkohol	Aldehyd	Säure
C_nH_{2n+2}	$(C_nH_{2n+1})Cl$	$(C_nH_{2n+1})OH$	$C_nH_{2n}O$	$C_nH_{2n}O_2$

Es gibt aber auch zahlreiche Verbindungen, in denen die Kohlenstoffatome untereinander anscheinend nicht mit je einer, sondern mit je zwei oder gar drei Valenzen verbunden sind. Solche Verbindungen bezeichnet man als ungesättigte.

Da haben wir zunächst **ungesättigte Kohlenwasserstoffe**. Das niedrigste Glied der Reihe wurde bereits kurz erwähnt, das Äthylen

(Äthen) C_2H_4. Es wurde erhalten aus dem Äthylalkohol, indem man diesem mit konzentrierter Schwefelsäure oder auch Phosphorpentoxyd Wasser entzog (S. 31).

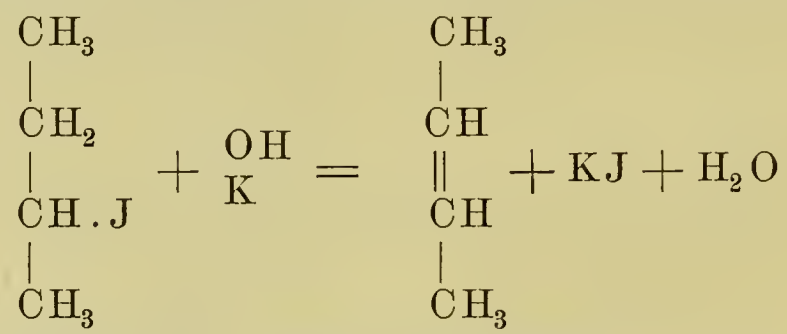
Eine andere Methode zur Darstellung ungesättigter Kohlenwasserstoffe besteht in der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf die primären Jodide



Propyljodid
1 Jodpropan

Propylen
Propen

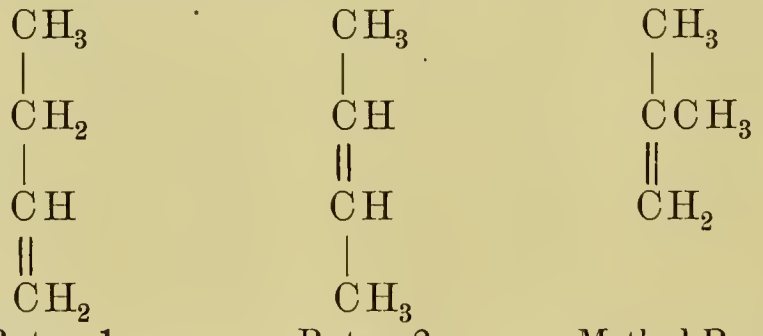
Bei den kohlenstoffreicheren, ungesättigten Kohlenwasserstoffen kann die doppelte Bindung nicht nur zwischen den endständigen, sondern auch zwischen anderen, benachbarten Kohlenstoffatomen liegen.



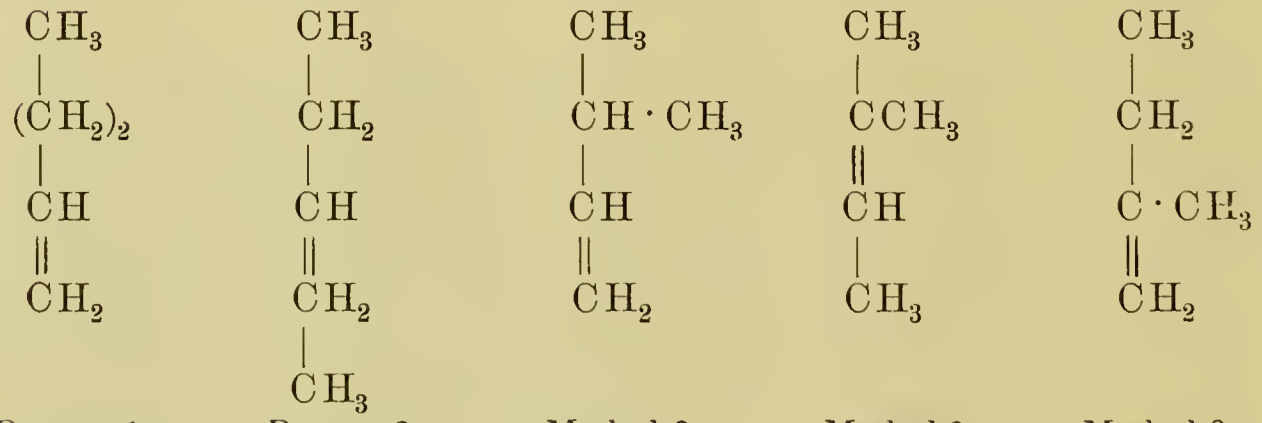
sek. Butyljodid
Jod 2 Butan

sym. Dimethyläthylen
Buten 2

Es wird hierdurch die Möglichkeit zur Bildung von Isomerien eine noch größere, als bei den gesättigten Kohlenwasserstoffen. Während es nur zwei Butane gibt, gibt es von den Butenen drei. Von Pentane gibt es drei, von Pentenen fünf usw.

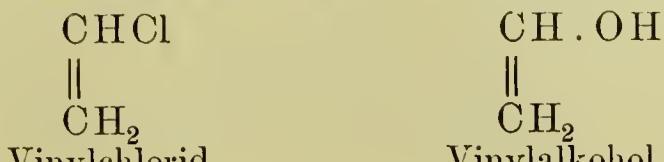


Buten 1 | Buten 2 | Methyl-Propen



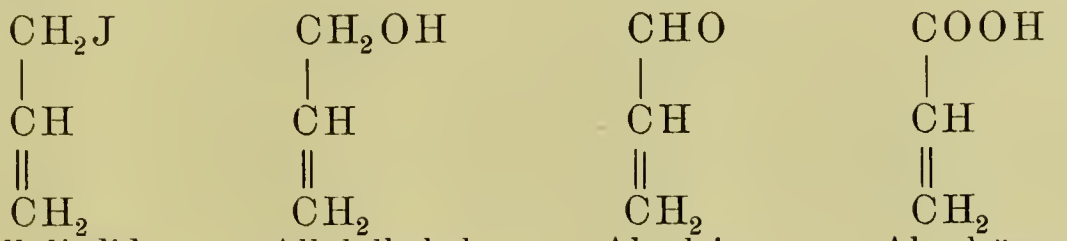
Penten 1 | Penten 2 | Methyl 2 Buten 1 | Methyl 2 Buten 2 | Methyl 3 Buten 1

Von diesen ungesättigten Kohlenwasserstoffen leiten sich, ebenso wie von den gesättigten Monohalogenverbindungen, **ungesättigte Alkohole, Aldehyde und Säuren** ab, vom Äthen:



Vinylchlorid — Vinylalkohol

vom Propen:



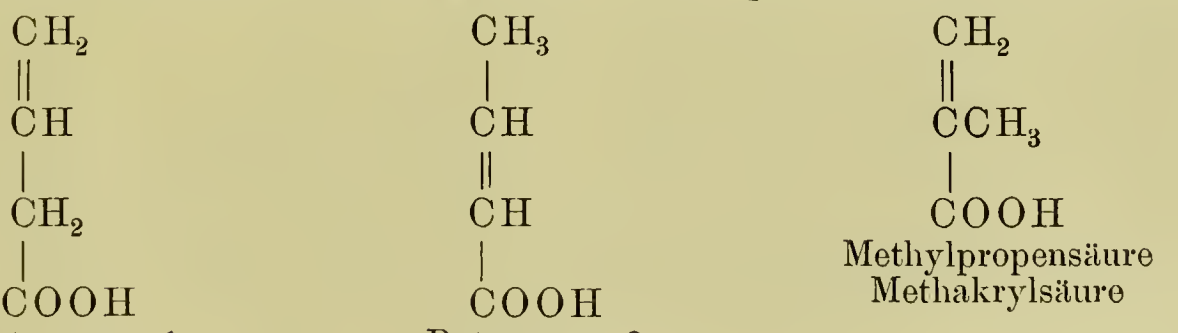
Allyljodid — Allylalkohol — Akrolein — Akrylsäure

Das Allyljodid hat für den Chemiker eine ähnliche Bedeutung wie die Jodide der gesättigten Kohlenwasserstoffe. Ebenso wie man mit jenen die Alkoholradikale, kann man mit diesem das Allylradikal in andere Verbindungen einfügen. Das Jod ist in ihm ebenso leicht, ja sogar noch leichter beweglich als in jenen.

Es entsteht, wenn eine Mischung von 15 Teilen entwässertem Glyzerin und 10 Teilen Jod in einer Kohlensäureatmosphäre mit 10 Teilen gewöhnlichem Phosphor destilliert wird. (Bei Verwendung eines Überschusses von Phosphor entsteht Isopropyljodid, s. S. 32.)

Wie das Äthyljodid tauscht Allyljodid beim Behandeln mit feuchtem Silberoxyd Jod gegen Hydroxyl aus. Es entsteht der Allylakohol. Dieser läßt sich zu Akrolein oxydieren. Das Akrolein wird aber besser aus dem Glyzerin, wie bereits erwähnt, durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder bequemer mit Borsäure dargestellt. Es ist eine bei 52,5° siedende Flüssigkeit von eigenartigem Geruch, die die Schleimhäute stark reizt. Es reduziert ammoniakalische Silberlösung und geht hierbei in Akrylsäure über. Da es an diesen Eigenschaften schon in kleinen Mengen zu erkennen ist, so bedient man sich seiner zum Nachweis von Glyzerin und auch von Fetten.

Die Akrylsäure ist das niedrigste Glied in der Reihe der ungesättigten Fettsäuren. Von der großen Zahl der Säuren, die nach der Theorie vorauszusehen sind, ist bisher nur eine kleine Zahl bekannt. Außer der Akrylsäure wollen wir nur die folgenden erwähnen.



Butensäure 1
Vinylessigsäure

Butensäure 2
Krotonsäure

Methylpropensäure
Methakrylsäure

Von diesen drei Säuren ist die **Krotonsäure** von besonderem Interesse, weil sie aus der später zu erwähnenden, im Harn des

Diabetikers vorkommenden β-Oxybuttersäure $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$ beim Erhitzen mit Schwefelsäure entsteht.

Diese Bildung der Krotonsäure, nach der in entsprechender Weise auch andere ungesättigte Säuren erhalten werden, erinnert uns an die Bildung von Äthylen aus Äthylalkohol (s. S. 31).

$H_3C \cdot CHOH$	$CH_3 \cdot CH$	$HCH \cdot OH$	HCH
|	‖	|	‖
$HOOC \cdot CH_2$	$HOOC \cdot CH$	HCH_2	HCH
β-Oxybuttersäure	Krotonsäure	Äthylalkohol	Äthylen.

Die so aus der β-Oxybuttersäure gewonnene Krotonsäure ist fest, sie kristallisiert aus Wasser in feinen Nadeln, schmilzt bei 72^0 und siedet bei $180—181^0$. Sie löst sich in 12,5 Teilen Wasser von 19^0, ist leicht löslich in siedendem, wenig in kaltem Ligroin.

Nun gibt es aber noch eine zweite Säure, die **Isokrotonsäure,** welche dieselbe Struktur hat, wie die Krotonsäure. Sie bildet ein stechend nach Buttersäure riechendes Öl, siedet bei 172^0 und läßt sich beim Erhitzen auf $170—180^0$ in die Krotonsäure überführen.

Man erklärt die Verschiedenheit dieser zwei Säuren durch die Annahme einer verschiedenen Lagerung der Atome innerhalb der Moleküle, durch „Stereoisomerie“. Die Krotonsäure entspricht der „Cis“-, die Isokrotonsäure der „Trans“-Form.

H—C—COOH	H—C—COOH
‖	‖
H—C—CH_3	CH_3—C—H
Krotonsäure	Isokrotonsäure.

Es seien ferner erwähnt zwei Säuren der Gruppe $C_5H_8O_2$, die **Tiglin- und Angelikasäure:**

CH_3—C—COOH	CH_3—C—COOH
‖	‖
H—C—CH_3	CH_3—C—H
Tiglinsäure	Angelikasäure.

Die Tiglinsäure ist eine am α-Kohlenstoffatom methylierte Krotonsäure, die Angelikasäure eine am α-Kohlenstoffatom methylierte Isokrotonsäure.

Die Tiglinsäure bildet trikline, nach Benzoesäure riechende Tafeln und Säuren vom Schmp. $64{,}5^0$ C, Sdp. $198{,}5^0$ C. Sie löst sich reichlich in heißem Wasser.

Die Angelikasäure bildet monokline, lange Säulen und Nadeln vom Schmp. 45^0 C, Sdp. 185^0 C. Sie riecht gewürzhaft, ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich und geht durch anhaltendes Kochen in die Tiglinsäure über. Die Cisform, also diejenige in der die Methyl- und Karboxylgruppe auf derselben Seite der Kohlenstoffkette liegen, ist auch hier die stabilere.

Beide Säuren gehen durch Reduktion in eine verzweigte Valeriansäure (Methyl 3-Butansäure) $\begin{matrix} C_2H_5 \\ CH_3 \end{matrix} > CH \cdot COOH$ über.

Die Tiglinsäure findet sich als Glyzerinester im Krotonöl (aus dem Samen von Croton tiglium, einer Euphorbiacee). Sie findet sich auch, ebenfalls als Ester, zusammen mit der Angelikasäure und Valeriansäure in den Wurzeln der Angelika Archangelika und in anderen Umbelliferen. Isobutyl- und Amylester der Tiglin- und Angelikasäure bilden Bestandteile des Römisch-Kamillenöls (aus den Blüten von Anthemis nobilis).

Die für uns wichtigste Säure dieser Reihe ist die Ölsäure.

Die **Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$** ist als Glyzerinester ein wesentlicher Bestandteil der meisten pflanzlichen und aller tierischen Fette und Öle. Sie bildet bei gewöhnlicher Temperatur ein farbloses und geruchloses Öl, das in der Kälte zu einer harten, kristallinischen, bei $+14^0$ schmelzenden Masse erstarrt; spez. Gew. 0,898 bei $+14^0$, Sdp. $285-286^0$ bei 100 mm, 223^0 bei 10 mm Hg-Druck [1]).

Durch Behandeln mit einer geringen Menge salpetriger Säure bei gewöhnlicher Temperatur oder mit schwefliger Säure bei höherer Temperatur und Druck geht die Ölsäure in die mit ihr isomere, aber feste, aus Alkohol kristallisierende, bei 45 bis 47^0 schmelzende Elaidinsäure über, welche als ein Stereoisomeres der Ölsäure betrachtet wird.

Charakteristische Eigenschaften der ungesättigten Verbindungen.

Das Studium der Säuren $C_nH_{n-2}O_2$ macht uns mit einer Reihe Tatsachen von allgemeiner Bedeutung bekannt.

Der Aggregatzustand war in den Reihen der gesättigten Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Fettsäuren abhängig von der Zahl der Kohlenstoffatome und in verhältnismäßig geringerem Maße von der Art ihrer Verkettung. In der Reihe der ungesättigten Verbindungen sehen wir, daß der Aggregatzustand mehr als durch die Zahl der Kohlenstoffatome durch die doppelte Bindung und deren Lage beeinflußt wird. Dies zeigt z. B. der Vergleich der Säuren mit 4 und 18 Kohlenstoffatomen in der Fett- und Ölsäurereihe. Die Buttersäure $C_4H_8O_2$ schmilzt bei — 2 bis 4^0 C, die Krotonsäure $C_4H_6O_2$ bei $+72^0$ C, die Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$ schmilzt bei $+68^0$ C, die Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$ bei $+14^0$ C.

Das Beispiel der Kroton- und Isokrotonsäure, sowie der Tiglin- und Angelikasäure lehrte uns ferner den Einfluß kennen, den die Lagerung der Atome im Molekül, die sterischen Verhältnisse, für den Aggregatzustand besitzen. Auch der Unterschied zwischen Ölsäure und Elaidinsäure ist zu beachten.

Des weiteren zeigen die ungesättigten Fettsäuren eine größere Reaktionsfähigkeit als die gesättigten Säuren, welche durch die „doppelte Bindung“ bedingt ist.

Die Bindung der Kohlenstoffatome ist nämlich an der Stelle der doppelten Bindung nicht eine stärkere, sondern eine schwächere. Wie

---

[1]) Krafft, Ber. d. deutch. chem. Ges. **22**, 819 (1889).

sich dies erklärt, soll hier nicht erörtert werden. Die beiden Kohlenstoffatome, zwischen denen sich die doppelte Bindung befindet, sind geneigt eine dieser Bindungen aufzugeben und sie in anderer Weise zu sättigen. Sie haben, wie wir schon früher beim Äthylen kurz erwähnten, eine große Neigung zur Addition von Halogen. Beim Einleiten von Äthylen in Brom bildet sich Äthylenbromid, beim Einleiten in Chlor Äthylenchlorid

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & & Cl & & CH_2Cl \\ \| & + & | & = & | \\ CH_2 & & Cl & & CH_2Cl \\ \text{Äthylen} & & & & \text{Äthylenchlorid} \\ \text{(Äthen)} & & & & \text{(Dichloräthan).} \end{array}$$

Analog addieren andere ungesättigte Kohlenwasserstoffe die Halogene. Aber auch die sich von ihnen ableitenden Alkohole, Aldehyde und Säuren besitzen dieselbe Eigenschaft. Setzt man z. B. zu einer Lösung von Brom in Chloroform Ölsäure, so wird die Bromlösung entfärbt, es entsteht Dibromstearinsäure

$$\underset{\text{Ölsäure}}{C_{18}H_{34}O_2} + \underset{\text{Brom}}{Br_2} = \underset{\text{Dibromstearinsäure.}}{C_{18}H_{34}O_2Br_2}$$

Jod wird in alkoholischer Lösung besonders bei Gegenwart von Quecksilberchlorid von Ölsäuren aufgenommen. Hierauf beruht die Methode zur Bestimmung der Jodzahl nach v. Hübl, die ein wichtiges Hilfsmittel zur Beurteilung des Ölsäuregehaltes von Fetten ist (s. S. 65).

Jodierte Fettsäuren bezw. Fette finden Verwendung zu Heilzwecken: Dijodbehensäure aus Erukasäure $C_{22}H_{44}O_2J_2$ unter der Bezeichnung Sajodin, jodiertes Sesamöl als Jodipin.

Charakteristisch ist auch das Verhalten der ungesättigten Verbindungen zu den Halogenwasserstoffsäuren.

Äthylen gibt mit Salzsäure Äthylchlorid.

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & & Cl & & CH_2Cl \\ \| & + & | & = & | \\ CH_2 & & H & & CH_3 \end{array}$$

Bei den Homologen des Äthylens erfolgt die Anlagerung stets so, daß das Halogen an dasjenige Kohlenstoffatom tritt, an dem die geringere Zahl von Wasserstoffatomen haftet:

$$\underset{\text{Propen}}{CH_3 \cdot CH : CH_2} + JH = \underset{\text{Jod-2-Propan.}}{CH_3 \cdot CHJ \cdot CH_3}$$

Auch bei den ungesättigten Säuren erfolgt die Addition von Halogenwasserstoff leicht. Tiglinsäure und Angelikasäuren addieren schon in der Kälte Jodwasserstoff unter Bildung von verschiedenen Jodvaleriansäuren.

Auch die Anlagerung an Wasserstoff gelingt in manchen Fällen leicht. Krotonsäure geht durch Behandlung mit Natriumamalgam in Buttersäure über:

$$\underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3 \cdot CH : CH \cdot CO_2H} + H_2 = \underset{\text{Buttersäure.}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H}$$

In anderen Fällen ist die Anlagerung von Wasserstoff schwierig, z. B. beim Äthylen. Hier wird aber die Bildung von Äthan in sehr

bemerkenswerter Weise durch Anwesenheit von etwas Platinschwarz außerordentlich begünstigt.

Auch die Ölsäure leistet der direkten Anlagerung von Wasserstoff Widerstand; sie läßt sich aber durch Jodwasserstoff und Phosphor zu Stearinsäure reduzieren. Es muß dies die Frage berechtigt erscheinen lassen, ob nicht die Stearinsäure, die wir in pflanzlichen und tierischen Fetten finden, erst durch Reduktion aus der Ölsäure entstanden ist. Gerade die Organismen könnten Wasserstoffüberträger besitzen, die in ihrer Wirkung dem Platin bei der Reduktion des Äthylens entsprechen.

Für den Physiologen von nicht geringerer Bedeutung als für den Chemiker ist die Erfahrung, daß der Ort der doppelten Bindung vielfach den Angriffspunkt bei Oxydationen bildet. Die Kohlenstoffkette läßt sich an der Stelle der doppelten Bindung sprengen; es entstehen Säuren, welche die entsprechenden Teile der Kette enthalten:

Krotonsäure	zerfällt in Essigsäure	und Oxalsäure
$CH_3 \cdot CH : CH \cdot CO_2H$	$CH_3 \cdot CO_2H$	$HO_2C \cdot CO_2H$

Allylessigsäure	zerfällt in Ameisensäure	und Bernsteinsäure
$CH_2 : CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	HCO_2H	$HO_2C \cdot C_2H_4 \cdot CO_2H$

Tiglin- u. Angelikasäure	zerfallen in Essigsäure	und Propionsäure
$CH_3 \cdot CH : C{<}^{CH_3}_{CO_2H}$	$CH_3 \cdot CO_2H$	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$

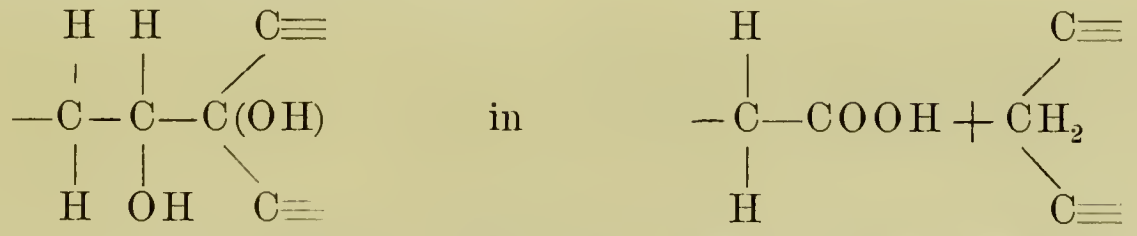
Als Oxydationsmittel dienen Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, schmelzendes Kaliumhydroxyd und Salpetersäure.

Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat lagern sich unter Lösung der doppelten Bindung zwei Hydroxylgruppen an die betreffenden Kohlenstoffatome an z. B.

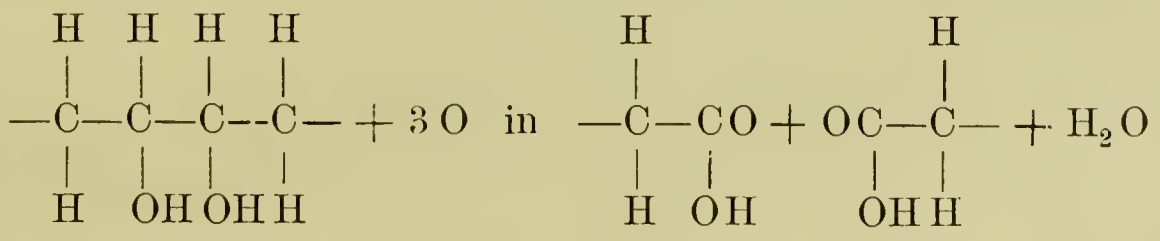
$$CH_3 \cdot CH : C{<}^{C_2H_5}_{CO_2H} + H_2O + O = CH_3 \cdot CH(OH) \cdot C{<}^{C_2H_5}_{CO_2H}(OH)$$

Die entstehende Dioxysäure ist eine labile Verbindung. Sie zerfällt entweder wie im vorstehenden Beispiel unter Verschiebung der Wasserstoff- und Sauerstoffatome

$$\begin{array}{ccccc} H & H & & C\equiv & \\ | & | & & / & \\ -C & -C & -C & (OH) & \\ | & | & & \backslash & \\ H & OH & & C\equiv & \end{array} \quad \text{in} \quad \begin{array}{ccc} H & & C\equiv \\ | & & / \\ -C & -COOH + & CH_2 \\ | & & \backslash \\ H & & C\equiv \end{array}$$



oder wie bei der Oxydation der Krotonsäure unter weiterer Bindung von Sauerstoff



$$\begin{array}{cccccc} H & H & H & H & & \\ | & | & | & | & & \\ -C & -C & -C & -C & - & + 3\,O \\ | & | & | & | & & \\ H & OH & OH & H & & \end{array} \quad \text{in} \quad \begin{array}{ccccc} H & & & H & \\ | & & & | & \\ -C & -CO & + & OC & -C- \\ | & | & & | & | \\ H & OH & & OH & H \end{array} + H_2O$$

Dieser Zerfall einer ungesättigten Säure durch Oxydation gestattet in vielen Fällen einen Schluß auf die Lage der doppelten Bindung zu machen. Denn wenn — wie z. B. bei der Krotonsäure — aus einer Säure mit vier Kohlenstoffatomen zwei Säuren mit zwei Kohlenstoffatomen entstehen, so ist es wahrscheinlich, daß die doppelte Bindung in der Mitte zwischen dem zweiten und dritten Kohlenstoffatom liegt. Und wenn die Allylessigsäure in Ameisensäure und Bernsteinsäure zerfällt, so liegt wahrscheinlich die doppelte Bindung zwischen dem ersten und dem zweiten Kohlenstoffatom.

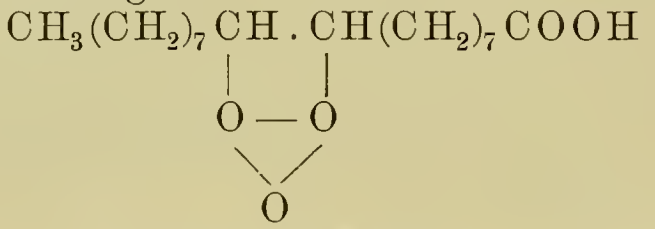
Diese Art zu schließen wird aber dadurch bedenklich, daß die doppelte Bindung die Neigung hat, sich zu verschieben. Die Spaltung könnte also auch bei der Oxydation erst eingetreten sein, nachdem die Verschiebung erfolgt war. Die Spaltungsprodukte würden in diesem Falle keinen Schluß auf die ursprüngliche Lagerung gestatten.

Ein Beispiel hierfür bietet unter anderen die Ölsäure. Beim Schmelzen mit kaustischem Kali entsteht aus ihr Palmitinsäure und Essigsäure bezw. Oxalsäure. Hiernach wäre ihre Formel

$$CH_3(CH_2)_{14}CH:CH\cdot COOH.$$

Bei der Oxydation mit einem Überschuß von Permanganat wurde aber über eine Dioxystearinsäure Pelargonsäure, $CH_3(CH_2)_7COOH$, und Azelainsäure, $COOH(CH_2)_7COOH$, neben kleinen Mengen von Oxalsäure erhalten.

In Übereinstimmung hiermit steht, daß sich Ozon[1]) mit Ölsäure zu einem Ozonid vereinigt:



Ozonid der Ölsäure,

das durch Wasser oder Natronlauge ebenfalls in Pelargonsäure und Azelainsäure gespalten wird. Als Zwischenprodukte entstehen hier die entsprechenden Aldehyde.

Die doppelte Bindung der Ölsäure liegt also in der Mitte der Kohlenstoffkette, zwischen dem neunten und zehnten Kohlenstoffatom.

Die Bildung von Palmitinsäure aus Ölsäure ist aber doch von besonderem biologischen Interesse. Sie legt den Gedanken nahe, daß die Palmitinsäure, die wir im pflanzlichen oder tierischen Fette finden, aus Ölsäure entstanden sein kann.

Die Ölsäure würde also sowohl die Muttersubstanz für die Stearinsäure, wie für die Palmitinsäure sein; erstere entstände aus der Ölsäure durch Reduktion, letztere durch Oxydation. Dieses Nebeneinandervorkommen von Reduktion und Oxydation finden wir auch bei anderen biologischen Vorgängen.

Auf der leichten Oxydierbarkeit der Ölsäure beruht die Reaktion, deren sich der Histologe zum mikroskopischen Nachweis von Fetten

[1]) C. Harries, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1933, **37**, 839, **39**, 3728 (1906). E. Molinari-E. Soncini, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2735 (1906).

bedient, nämlich die Schwärzung mit Osmiumsäure (OsO_4). Letztere wird von der Ölsäure zu Oxyden reduziert, die sich mit intensiv schwarzer Farbe, vermutlich kolloidal, in dem Fette auflösen. Diese Reaktion ist aber nur dann für Fett beweisend, wenn die Anwesenheit anderer, ähnlich reduzierender Substanzen ausgeschlossen ist.

Von höheren Homologen der Ölsäure seien noch erwähnt:

Gadoleinsäure $C_{20}H_{38}O_2$, Bestandteil des Dorschleber- und Heringsöls, sowie des Waltrans. Schmp. 24,5, liefert bei der Oxydation mit Permanganat bei 127—128° schmelzende Dioxygadinsäure.

Erukasäure $C_{22}H_{42}O_2$, Bestandteil des Rüböls (Öl von Brassica napus). Schmp. 33—34°, Sdp. 281° bei 30 mm Hg, geht durch salpetrige Säure in Brassidinsäure über. Schmp. 60°.

Ungesättigte Fettsäuren $C_nH_{2n-4}O_2$ und $C_nH_{2n-6}O_2$.

In vielen pflanzlichen Ölen finden sich neben anderen Fettsäuren solche, die mehr als eine doppelte Bindung enthalten. Diese Fettsäuren haben eine große Neigung unter Aufnahme von Sauerstoff zu verharzen und verleihen hierdurch den Ölen die sehr wertvolle Eigenschaft, mehr oder weniger schnell zu „trocknen“.

Eine solche Säure ist die **Linolsäure**, $C_{18}H_{32}O_2$. Ihr Name deutet darauf hin, daß sie im Leinöl enthalten ist. Leichter als aus diesem läßt sie sich aber gewinnen aus Maisöl und Baumwollensamenöl. Sie ist ein gelbliches Öl, das bei — 18° flüssig bleibt. Sie gibt nicht wie die Ölsäure mit salpetriger Säure ein festes Produkt. Sie absorbiert vier Atome Brom. Das so gebildete Tetrabromid, $C_{18}H_{32}O_2Br_4$ schmilzt bei 114—115° C, ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform, Eisessig, jedoch schwer löslich in Petroleumäther (Unterschied vom Ölsäurebromid).

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in der Kälte entsteht die Tetraoxystearinsäure (Sativinsäure) $C_{18}H_{36}O_6$. Durch Phosphor und Jodwasserstoffsäure wird sie zu Stearinsäure reduziert.

Neben der Linolsäure findet sich in den trocknenden Ölen, besonders im Leinöl, die **Linolensäure**, $C_{18}H_{30}O_2$. Sie bildet ein Hexabromid, $C_{18}H_{30}O_2Br_6$, das bei 180—181° schmilzt. Durch Oxydation mit Permanganat soll eine Hexahydrostearinsäure (Linusinsäure) entstehen. Diese Linusinsäure ist in Wasser löslich und unterscheidet sich hierdurch von der Dioxystearinsäure und Sativinsäure, die in Wasser unlöslich bezw. schwer löslich sind.

Das Verhalten der Produkte, die aus den verschiedenen ungesättigten Säuren bei Einwirkung von Brom und Permanganat entstehen, ermöglicht es, diese Säuren in den Ölen aufzufinden und voneinander zu trennen.

Säuren, die mehr als eine ungesättigte Bindung enthalten, finden sich auch in den Fetten der Cetaceen und Fische, sind aber nur wenig bekannt.

4. Kapitel.

Ester. Ester anorganischer und organischer Säuren und einwertiger Alkohole. Das Vorkommen von Estern einwertiger Alkohole in der Natur.

Ester.

In den vorhergehenden Kapiteln wurden diejenigen Körpergruppen besprochen, zu denen die beiden Spaltungsprodukte der Fette, das Glyzerin und die Fettsäuren, gehören. Es wurde zum Verständnis ihrer Eigenschaften der Zusammenhang, in dem diese beiden Stoffe mit anderen Stoffen stehen, aufgesucht, und, zum Verständnis des Aufbaues ihres Moleküls zum Teil auch ihre synthetische Darstellung kurz besprochen. Wenn man nun die Eigenschaften der Fette mit denen des Glyzerins und der Fettsäuren vergleichen würde, so würde man finden, daß die wesentlichen Eigenschaften beider verschwunden sind. Das Fett zeigt weder, wie das Glyzerin, die Eigenschaften eines Alkohols, noch die einer Säure, wie die Palmitin-, Stearin- und Ölsäure.

Was ist das für eine Verbindung, welche das Glyzerin und die Fettsäuren bei der Bildung von Fett eingegangen sind?

Die Beantwortung führt uns zu einer sehr großen, äußerst mannigfaltigen Gruppe organischer Verbindungen, deren einzelne Glieder in ihrem chemischen Verhalten doch wieder eine große Gleichförmigkeit zeigen, zu den Estern.

Unter einem Ester versteht man eine neutral reagierende Verbindung von Säure und Alkohol, von der man sich vorstellen kann, daß sie durch Austritt von Wasser aus einer Säure und einem Alkohol entstanden ist.

$$\underset{\text{Säure}}{\text{Ac. H}} + \underset{\text{Alkohol}}{\text{OH}\cdot\text{R}} = \underset{\text{Ester}}{\text{Ac. R}} + \text{H}_2\text{O}$$

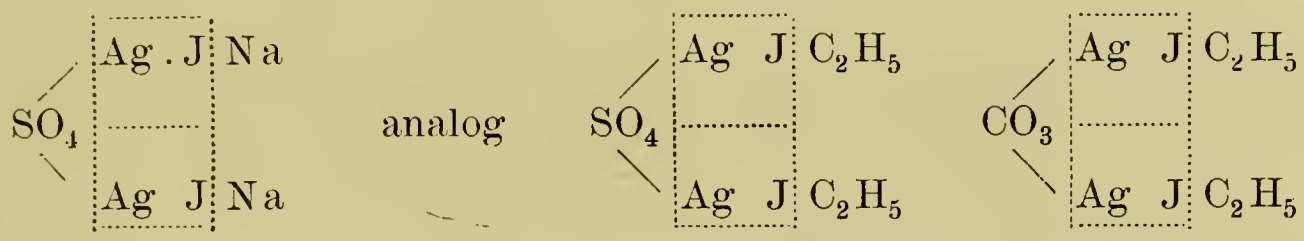
Es entsprechen die Ester den Salzen und zwar sowohl Salzen anorganischer, wie organischer Säuren.

Ester anorganischer Säuren und einwertiger Alkohole.

Ähnlich wie bei dem Zusammentreffen von Salpetersäure oder Schwefelsäure mit Kalilauge die Salze dieser Säuren entstehen, so bilden sich bei ihrer Einwirkung auf Alkohole die Ester.

HNO_3	+	KOH	=	KNO_3	+	H_2O
Salpetersäure		Kalilauge		Kaliumnitrat		
HNO_3	+	$C_2H_5 \cdot OH$	=	$C_2H_5 . NO_3$	+	H_2O
Salpetersäure		Alkohol		Salpetersäureäthylester		
H_2SO_4	+	KOH	=	$KHSO_4$	+	H_2O
Schwefelsäure		Kalilauge		Monokaliumsulfat		
H_2SO_4	+	$C_2H_5 \cdot OH$	=	$C_2H_5 . HSO_4$	+	H_2O
Schwefelsäure		Alkohol		Monoäthylschwefelsäure		
H_2SO_4	+	$2KOH$	=	K_2SO_4	+	$2H_2O$
Schwefelsäure		Kalilauge		Kaliumsulfat		
H_2SO_4	+	$2C_2H_5 \cdot OH$	=	$(C_2H_5)_2SO_4$	+	$2H_2O$
Schwefelsäure		Alkohol		Diäthylschwefelsäure.		

Nur ist die Reaktion mehr oder weniger unvollständig, da die Jonisierungstendenz der Alkohole eine geringere ist als die der anorganischen Hydroxyde. Die Ausbeuten werden aber besser durch Umsetzen eines Halogenalkyls mit dem Salz einer Säure; besonders erhält man die neutralen Ester der zweiwertigen Säuren, wenn man deren Silbersalze mit den Halogenen reagieren läßt.



Von diesen Estern haben die der Schwefelsäure für den Chemiker präparative Bedeutung. Ein Ester, der als Arzneimittel Verwendung findet, ist der Salpetrigsäureamylester (Amylnitrit) $C_5H_{11}O \cdot NO$.

Ester organischer Säuren und einwertiger Alkohole.

Auch die Ester der organischen Säuren bilden sich beim Zusammentreffen von Säuren und Alkoholen. Essigsäure liefert mit Äthylalkohol den Essigsäureäthylester, den „Essigäther“.

$C_2H_4O_2$	+	$C_2H_5 . OH$	=	$C_2H_3O_2 \cdot C_2H_5$	+	H_2O
Essigsäure		Äthylalkohol		Essigsäureäthylester.		

Auch hier ist die Reaktion eine unvollständige. Es bildet sich, wie bei allen ähnlichen Reaktionen, ein chemisches Gleichgewicht in der Lösung aus, welches abhängig ist von der Menge und der Natur der reagierenden Säure und des Alkohols.

Die Ausbeute wird größer, wenn man das Gemisch von Alkohol und Essigsäure mit konzentrierter Schwefelsäure erwärmt. Als Zwischenprodukt entsteht hierbei die Ätherschwefelsäure des Alkohols, die sich unter Rückbildung von Schwefelsäure mit der organischen Säure zum Ester umsetzt.

$$C_2H_5 \cdot OH + H_2SO_4 = C_2H_5 \cdot SO_4H + H_2O$$
$$CH_3 \cdot COOH + C_2H_5 \cdot SO_4H = CH_3 \cdot COO \cdot C_2H_5 + H_2SO_4$$

Da der Essigäther durch einen charakteristischen Geruch ausgezeichnet ist, so bedient man sich dieser Reaktion zum Nachweis von Alkohol bezw. Essigsäure.

Man kann auch die Ester der organischen Säuren durch Einwirkung der Halogenalkyle auf Salze der Säure erhalten.

$$\underset{\text{Essigsaures Natrium}}{C_2H_3O_2Na} + \underset{\text{Äthyljodid}}{J\cdot C_2H_5} = \underset{\text{Essigsäureäthylester.}}{C_2H_3O_2\cdot C_2H_5} + NaJ$$

Statt des Alkyljodids, das man ja auch als Ester der Jodwasserstoffsäure auffassen kann, wird mit Vorteil auch der Schwefelsäureester verwendet.

$$\underset{\substack{\text{Valeriansaures}\\\text{Natrium}}}{C_5H_{11}O_2Na} + \underset{\text{Dimethylsulfat}}{(CH_3)_2SO_4} = \underset{\substack{\text{Valeriansäure-}\\\text{methylester}}}{C_5H_{11}O_2\cdot CH_3} + \underset{\substack{\text{Methylschwefel-}\\\text{saures Natrium.}}}{CH_3\cdot SO_4Na}$$

Wenn nach diesen Bildungsmethoden die Ester als Abkömmlinge von Säuren erscheinen, bei denen der Wasserstoff der Karboxylgruppe durch ein Alkoholradikal ersetzt wurde, so kann man sie auf Grund anderer Bildungsweisen auch als Alkohole auffassen, in deren Hydroxylgruppe statt eines Wasserstoffatoms ein Säureradikal eingetreten ist

$$CH_3\cdot COOH \qquad C_2H_5OH$$
$$CH_3\cdot COOC_2H_5 \qquad C_2H_5O\cdot CO\cdot CH_3$$

Diese Bildungsmethoden beruhen auf der Umsetzung eines Säurechlorids mit einem Alkohol.

In der Karboxylgruppe — $C\overset{O}{=\!\!-}OH$ läßt sich die einwertige Hydroxylgruppe durch das einwertige Chloratom ersetzen.

Man erhält dann Verbindungen — die **Säurechloride** —, welche den Chloriden der Mineralsäuren entsprechen.

$NO_2\cdot OH$ Salpetersäure — $NO_2\cdot Cl$ Nitrylchlorid — $NO\cdot OH$ Salpetrige Säure — $NO\cdot Cl$ Nitrosylchlorid

$CO(OH)_2$ Kohlensäure — $COCl_2$ Kohlenoxychlorid — $SO_2(OH)_2$ Schwefelsäure — SO_2Cl_2 Sulfurylchlorid

$SO(OH)_2$ Symm. schweflige Säure — $SOCl_2$ Thionylchlorid

$PO(OH)_3$ Phosphorsäure — $POCl_3$ Phosphoroxychlorid — $P(OH)_3$ Phosphorige Säure — PCl_3 Phosphortrichlorid

$CH_3CO.OH$ Essigsäure — $CH_3CO.Cl$ Azetylchlorid

Die Bildung der organischen Säurechloride erfolgt ähnlich der Bildung der Alkylchloride durch Einwirkung von Phosphortrichlorid auf die Säure.

$$PCl_3 + 3HOH = P(OH)_3 + 3HCl$$
$$PCl_3 + 3C_2H_5\cdot OH = P(OH)_3 + 3C_2H_5\cdot Cl$$
$$PCl_3 + 3C_2H_3O\cdot OH = P(OH)_3 + 3C_2H_3O\cdot Cl$$

In den Säurechloriden der organischen Säuren ist ebenso wie in den Säurechloriden der Mineralsäuren das Halogen noch locker

gebunden und sehr geneigt, sich mit Wasserstoff zu Salzsäure zu verbinden.

Das Azetylchlorid raucht an der feuchten Luft und zersetzt sich in Berührung mit Wasser äußerst schnell in Essigsäure und Salzsäure

$$\underset{\text{Azetylchlorid}}{CH_3 \cdot CO \cdot Cl} + \underset{\text{Wasser}}{HOH} = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot COOH} + HCl$$

mit Alkohol in Ester und Salzsäure

$$\underset{\text{Azetylchlorid}}{CH_3 \cdot CO \cdot Cl} + \underset{\text{Alkohol}}{HOC_2H_5} = \underset{\text{Essigsäureäthylester}}{CH_3 \cdot CO \cdot OC_2H_5} + HCl$$

mit Ammoniak in Azetamid und Salzsäure

$$\underset{\text{Azetylchlorid}}{CH_3 \cdot CO \cdot Cl} + \underset{\text{Ammoniak}}{HNH_2} = \underset{\text{Azetamid}}{CH_3 \cdot CO \cdot NH_2} + HCl$$

Hier erhält man also einen Ester dadurch, daß man mittelst des Säurechlorids den Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch ein Azylradikal ersetzt.

Auf dieser Reaktion beruht auch eine der am häufigsten angewendeten Methoden der Esterifizierung: Man leitet in das Gemisch von Alkohol und Säure Salzsäuregas und fällt den Ester durch Wasser aus. Durch die Einwirkung der Salzsäure entsteht das Säurechlorid und dieses reagiert mit dem Alkohol:

$$CH_3 \cdot COOH + HCl = CH_3 \cdot CO \cdot Cl + H_2O$$
$$CH_3 \cdot CO \cdot Cl + C_2H_5OH = CH_3 \cdot CO \cdot OC_2H_5 + HCl$$

Die Säure wird wieder regeneriert.

Vergleichen wir diese Wirkung der Salzsäure mit der oben erwähnten der Schwefelsäure, so sehen wir, daß zwar beide Säuren als Katalysatoren wirken können, das eine Mal ist aber, bei der Salzsäure, der Angriffspunkt die Hydroxylgruppe der Säure, das andere Mal, bei der Schwefelsäure, die des Alkohols.

Eine andere wichtige Methode der Esterifizierung, der wir später wiederholt begegnen werden, besteht in der Einwirkung von Säureanhydriden auf Alkohole.

Das hiezu erforderliche **Säureanhydrid** wird erhalten durch Einwirkung des Säurechlorids auf das Salz der betreffenden Säure.

$$\underset{\text{Azetylchlorid}}{CH_3CO \cdot Cl} + \underset{\text{Essigsaures Natrium}}{NaO \cdot COCH_3} = \underset{\text{Essigsäureanhydrid}}{CH_3CO \cdot O \cdot COCH_3} + NaCl$$

Das Essigsäureanhydrid ist gegen Wasser ähnlich empfindlich wie das Azetylchlorid und zersetzt sich mit ihm unter Bildung von Essigsäure,

$$\begin{array}{r|l} CH_3CO \cdot & O \cdot COCH_3 \\ OH & H \end{array}$$

Kocht man das Essigsäureanhydrid mit einem Alkohol, so entsteht der Ester

$$\begin{array}{r|l} CH_3CO \cdot & O \cdot COCH_3 \\ OH & C_2H_5 \end{array}$$

Die **Ester** sind neutral reagierende, in Wasser unlösliche, in Alkohol, Äther etc. leicht lösliche Verbindungen. Sie sind leicht daran zu erkennen, daß sie durch Erhitzen mit Wasser bei höherer Temperatur, sowie durch Kochen mit starken Säuren oder Alkalien sich in die betreffende Säure bezw. deren Salz und Alkohol spalten lassen: „Verseifung.“

$$\underset{\text{Essigsäureäthylester}}{C_2H_3O_2 \cdot C_2H_5} + \underset{\text{Wasser}}{HOH} = \underset{\text{Essigsäure}}{C_2H_4O_2} + \underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5 \cdot OH}$$

$$\underset{\text{Essigsäureäthylester}}{C_2H_3O_2 \cdot C_2H_5} + \underset{\text{Kalilauge}}{KOH} = \underset{\text{Essigsaures Kalium}}{C_2H_3O_2K} + \underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5 \cdot OH}.$$

Die letzte Gleichung zeigt uns, daß bei der Verseifung eines Esters von jedem abgespaltenen Säureradikal eine äquivalente Menge Kaliumhydroxyd gebunden wird. Diese Tatsache wird oft bei chemischen Arbeiten verwertet. Hat man einen bisher unbekannten Alkohol gefunden, so kann man mit Hilfe eines Säurechlorids oder -anhydrids meist leicht den Ester — z. B. den Essigester — darstellen. Wiegt man nun eine bestimmte Menge des Esters ab und bestimmt die Menge Kalilauge, die bei der Verseifung gebunden wird, so läßt sich die Menge der mit dem Alkohol verbundenen Essigsäure berechnen. Unter Berücksichtigung der Elementaranalyse ergibt sich dann die Zahl der im Ester enthaltenen Hydroxylgruppen, somit auch die Zahl der OH-Gruppen und das Molekulargewicht des Alkohols.

Das Vorkommen von Estern einwertiger Alkohole in der Natur.

a) Ester der flüchtigen Fettsäuren und kohlenstoffärmeren Alkohole.

Mit Hilfe der angegebenen Methoden kann man die allerverschiedensten Ester herstellen, indem man eine beliebige Säure mit einem beliebigen Alkohol reagieren läßt. Von diesen Estern sind die Ester der flüchtigen Fettsäuren und kohlenstoffärmeren Alkohole durch charakteristische Gerüche ausgezeichnet. Sie finden sich in den verschiedenen Pflanzenteilen und gehören zu den Stoffen, denen die Blüten ihren Duft, die Früchte ihren Geschmack verdanken. Die Blume des Weins, der Geruch und Geschmack von Rum, Kognak, Arrak kann durch Ester nachgeahmt werden. Kein Wunder daher, daß die Ester fabrikmäßig für den Verbrauch der Parfümerie und Konfiserie und leider auch für die „Fabrikation“ von Wein, Kognak etc. in großem Umfange hergestellt werden.

b) Ester hochmolekularer Fettsäuren und kohlenstoffreicherer Alkohole. Die Wachsarten.

Es ist eine höchst interessante Erscheinung, daß die Oberfläche aller Organismen gegen die Atmosphäre abgegrenzt ist durch eine Schicht, die nicht nur histologisch in bestimmter Weise charakterisiert ist, sondern auch bedeckt und durchtränkt mit Stoffen, deren physi-

kalische und chemische Eigenschaften große Ähnlichkeit untereinander zeigen.

Die Eigenschaften dieser Stoffe sind die vom Bienenwachs her allgemein bekannten. Die Stoffe sind bei gewöhnlicher Temperatur mehr oder weniger hart, werden beim Erwärmen weich und knetbar und schmelzen bei 60—80° C. Sie sind in Wasser vollkommen unlöslich, lösen sich in kochendem Alkohol, zum Teil in kochendem Äther, sowie auch in Chloroform, Terpentinöl u. a. vollständig. Auf Papier machen sie, wie das Fett, einen durchscheinenden Fleck. Sie sind in dünner Schicht durchscheinend und verleihen den Stoffen, welche sie in glatter dünner Schicht überziehen, eine glänzende Oberfläche, die von Wasser nicht benetzt wird. Sie verändern sich nicht unter dem Einfluß der Luft, bieten Mikroorganismen keinen Nährboden, sie faulen weder, noch schimmeln sie. Sie enthalten einige 80% Kohlenstoff, 12—13% Wasserstoff, 7—8% Sauerstoff.

Diese Eigenschaften bedingen nicht nur den Wert, den sie im täglichen Leben zur Herstellung von Polituren, Modellen, Kerzen haben, sondern auch ihre Verwendung im Haushalt der Natur. Sie schützen die Organismen gegen die Benetzung mit Wasser, verhindern da, wo es nötig ist, ihr Eintrocknen durch übermäßige Verdunstung, sie lassen die mannigfachen in der Atmosphäre enthaltenen Keime nicht zur Ansiedlung auf ihrer Oberfläche kommen und gewähren ihnen auch als schlechte Wärmeleiter Schutz gegen die Schwankungen der Temperatur.

Wachse überziehen die Oberfläche der grünen Blätter[1]). Ein geeignetes leicht zugängliches Material für ihre chemische Untersuchung bildet das Karnaubawachs[2]). Es stammt von den Blättern der Wachspalme Copernicia cerifera, die in gewissen Provinzen Brasiliens wild wächst und enthält nach einer Untersuchung von H. Stürcke an Alkoholen: Cerylalkohol $C_{26}H_{54}O$. Schmp. 74° C, Myricylalkohol $C_{30}H_{62}O$, Schmp. 90° C; ferner einen zweiwertigen Alkohol, $C_{25}H_{52}O_2$, Schmp. 103—104° C; an Säuren: Cerotinsäure, $C_{26}H_{52}O_2$, Carnaubasäure, $C_{24}H_{48}O_2$, Schmp. 72,5° C und eine hydroxylierte Säure $C_{21}H_{42}O_3 = C_{19}H_{38}<\begin{matrix}CH_2OH\\COOH\end{matrix}$, bezw. deren Lacton $C_{19}H_{38}<\begin{matrix}CH_2\\CO\end{matrix}>O$.

Da das Wachs nur eine verhältnismäßig sehr geringe Menge freier Säure enthält, müssen Alkohole und Säuren esterartig gebunden sein.

Ein anderes, von den Blättern einer in Java wild wachsenden Banane gewonnenes Wachs (Cera musae) enthält nach M. Greshoff und J. Sack[3]) den Ester der „Pisangcerylsäure“ und des „Pisangcerylalkohols“ $C_{24}H_{47}O.OC_{13}H_{27}$.

Das Wachs der Gramineen enthält Myricylalkohol, Melissinsäure und „Ceroten“ $C_{24}H_{54}$ etc.

---

[1]) Vgl. Czapek, Biochemie d. Pflanzen, Jena 1905, Bd. I, S. 181. J. Lewkowitsch, Chem. Technologie u. Analyse d. Fette Bd. II, S. 459.

[2]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **223**, 283 (1884).

[3]) Chem. Centralbl. 1900, II, 1264.

Das Wachs der Buxusblätter besteht aus dem Palmitinsäureester des Myricylalkohols, das Wachs der Blätter von Vaccinium vitis Idaea (Preißelbeere) enthält Cerotinsäure und den Cerotinsäure-, Melissinsäure-, Palmitinsäure- und Myristinsäureester des Myricyl- und Cerylalkohols.

Den Wachsarten der Blätter an die Seite zu stellen sind die Wachse aus den Schalen von Früchten. So soll nach Etard in den Schalen der Weinbeeren Palmitinsäure und der Palmitinsäureester eines Önokarpol genannten Alkohols enthalten sein.

Auch die Milchsaftgefäße können wachsähnliche Stoffe enthalten, die sich beim Anschneiden der Rinden auf deren Oberfläche anhäufen. Sie scheinen hier statt der Kohlehydrate das auf der Wanderung befindliche Betriebsmaterial für den Stoffwechsel zu bilden und dienen vielleicht auch wie die Kohlehydrate als Reservestoffe. M. Greshoff und J. Sack[1]) beschreiben als Bestandteil eines Wachses, das sie aus dem Milchsaft einer in Java wild wachsenden Feige (Ficus cerifera) erhielten, einen Ester des Ficocerylalkohols und der Ficocerylsäure $C_{13}H_{25}OO.C_{17}H_{27}$. Neben ihm waren äußerst zähe Massen vorhanden, die an Kautschuk erinnerten. Auch das Wachs des Opiums, das nach Hesse[2]) die Cerylester der Palmitin- und Cerotinsäure enthält, gehört hierher, in gewissem Sinne auch das von Camill Hoffmeister[3]) aus dem Flachs gewonnene Wachs. Es enthält Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und die beiden Linolensäuren gebunden an Phytosterin (s. Kap. **41**) und Cerylalkohol, daneben aber als Hauptbestandteil noch einen dem Paraffin oder Ceresin ähnlichen Kohlenwasserstoff.

Das im Milchsaft von Brosimum galaktodendron vorkommende Fett oder Wachs soll nach Boussingault große Ähnlichkeit mit Bienenwachs besitzen.

Von den Wachsarten der Tiere seien zunächst die Wachse erwähnt, die von verschiedenen Cocciden geliefert werden. Sie dienen den Cocciden selbst und besonders auch den Eiern und Larven zum Schutz gegen die Atmosphäre. Ähnlich wie die Larven der Raupen sich vor der Verpuppung mit einer die Wärme schlecht leitenden, für Wasser undurchlässigen Schicht von Seide oder ähnlichen bisher chemisch noch nicht untersuchten Stoffen umgeben, umgeben sich die Larven gewisser Cocciden mit einer Schicht von „Wachs“. Der Coccus ceriferus oder Coccus pela liefert das chinesische Wachs.

„Die Larven dieses Insektes erscheinen im Frühjahr auf den Ästen und Zweigen des Immergrünbaumes (Ligustrum lucidum) in Chien-Changtale (in der Nähe der Grenze von Tibet) im östlichen China in der Form von zahlreichen, braunen, erbsenförmigen Schuppen. Diese Schuppen werden von den Eingeborenen gegen Ende April eingesammelt, sorgfältig in Pakete von etwa 1 Pfund eingepakt, um die Larven während des Transportes gegen Wärme zu schützen und nach Chiating, dem Zentrum der Insektenwachsindustrie, welches etwa 200 englische Meilen von dem Chien-Changtale entfernt ist, gesandt. Hier werden die Pakete in kleine Päckchen umgepackt, in Blätter eingehüllt und unter den

---

[1]) Chem. Centralbl. 1900, II, 1264.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **3**, 637 (1870).
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1047 (1903).

Zweigen einer Esche (höchstwahrscheinlich Fraxinus chinensis) aufgehängt, nachdem man die Blätter, welche die Larven umhüllen, mit Löchern versehen hat. Wenn die Insekten aus den Schuppen auskriechen, steigen sie an den Zweigen des Baumes bis zu den Blätter hinauf und verbleiben daselbst 13 Tage. Dann steigen sie wieder die Zweige und Äste hinab und sezernieren darauf das Wachs. Das erste Auftreten des Wachses auf der unteren Seite der Zweige gleicht Schnee. Bald breitet sich die Wachsbedeckung über den ganzen Ast in einer Dicke von $^1/_4$ Zoll aus. Unter dem Schutz dieser Wachsschicht bilden sich die Blattläuse aus."

Das chinesische Wachs besteht hauptsächlich aus Cerylcerolat $C_{26}H_{53} \cdot C_{26}H_{51}O_2$, enthält aber noch andere Ester.

Von C. Liebermann[1]) wurde das Wachs untersucht, welches der Silbercochenille ihren Silberglanz verleiht. Es wird nach Brehm teils von den Weibchen produziert, welche es bilden um die Eier damit einzuhüllen, teils von den männlichen Larven, die sich von demselben Stoffe Hüllen für die Puppenruhe spinnen. Dieses Wachs enthält neben Myristin, flüssigen Fetten und Fettsäuren das aus Benzol, Chloroform, Eisessig in feinen Blättchen kristallisierende „Coccerin" Schmp. 101—106°. Es ist dies ein Ester der Coccerylsäure $C_{31}H_{62}O_3$ und des zweiwertigen Coccerylalkohols $C_{30}H_{62}O_2$.

Die Larve einer in Finnland auf Erlen (Alnus incana) nistenden Blattlaus (Psylla alni) bildet in Drüsen der Rückenseite das Psyllawachs[2]). Es kristallisiert aus heißem Alkohol in feinen biegsamen Nadeln, Schmp. 95—96°. Durch Erhitzen mit Bromwasserstoff im Ölbad bei 210—220° sowie durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge wird es gespalten in Psyllaalkohol (Schmp. 69—69,5°) und Psyllasäure.

$$\underset{\text{Psyllawachs}}{C_{66}H_{132}O_2} + H_2O = \underset{\text{Psyllaalkohol}}{C_{33}H_{67} \cdot OH} + \underset{\text{Psyllasäure}}{C_{33}H_{66}O_2}$$

Noch andere Cocciden bilden Wachs und außer ihnen noch verschiedene Aphiden[3]).

Das bei uns bekannteste Wachs ist das Bienenwachs. Bienen und Wespen verwenden es zum Bauen von Zellen, in denen sie selbst sowie ihre Brut — die Eier und Larven — Schutz gegen die Witterung, besonders auch in der kalten Jahreszeit finden, in denen diese Tiere auch die Nahrung für sich und ihre Larven aufspeichern. Diese Zellen bestehen aus zwei Teilen, der eigentlichen Zelle und ihrem Verschluß. Letzterer enthält neben 12% Wachs 84% eines aromatischen Harzes und 4% alkohollösliche Verunreinigungen.

Das Bienenwachs besteht aus einem in heißem Alkohol leicht löslichen Teil: Cerotinsäure $C_{26}H_{52}O_2$ und etwas Melissinsäure $C_{30}H_{60}O_2$ und einem in Alkohol fast unlöslichen Teil, dem Myricin d. h. dem Palmitinsäure-Myricylester $C_{16}H_{31}O_2 \cdot C_{30}H_{61}$. Schmp. 64°. Außerdem enthält das Bienenwachs 12—17% gesättigte Kohlenwasserstoffe. Es ist aber die Frage, ob letztere schon von den Bienen gebildet wurden oder erst nachträglich durch die Methoden der Untersuchung entstanden.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1975 (1885), **20**, 959 (1887).

[2]) Ernst Edw. Sundwick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 425; **25**, 116 (1898); **32**, 355 (1901); **54**, 255 (1908).

[3]) Karl B. Hofmann, Zoochemie, Wien 1876, S. 69.

Das Wachs der Hummeln (Bombus muscarum und Bombus lapidarius) ist nach Sundwick[1]) von dem der Bienen verschieden. Es enthält einen Ester, der beim Verseifen Psyllaalkohol liefert. —

Wenn wir die Stoffe überblicken, aus denen die Pflanzen- und Insektenwachse bestehen, so sehen wir, daß es sich stets um hochmolekulare, kohlenstoffreiche und sauerstoffarme Verbindungen handelt, teils um Ester, teils um freie Säuren, teils um ein- und auch zweiwertige Alkohole, hier und da vielleicht auch um Kohlenwasserstoffe. Manche dieser Angaben erscheinen einer Nachprüfung dringend bedürftig, auch kennen wir in den meisten Fällen die Struktur der Körper nicht mit Sicherheit. Ihre genaue Kenntnis ist aber notwendig, bevor wir uns eine Vorstellung über die Art und Weise, wie diese Stoffe entstehen, machen können. Es gilt dies vor allem von den Pflanzenwachsen, über deren Entstehung bisher nur spärliche histologische Untersuchungen vorliegen. Bei den bisher erwähnten tierischen Wachsen — den Wachsen der Bienen und Blattläuse — können wir wenigstens die Frage erörtern und zum Teil entscheiden, ob dieses Wachs aus der Nahrung stammt oder erst im Körper der Tiere aus gewissen Bestandteilen der Nahrung gebildet ist. Ersteres wäre ja nicht unmöglich, da die Pflanzenteile, auf denen die Blattläuse leben, die grünen Blätter, Wachs vorgebildet enthalten und auch Pflanzenteile, die zur Nahrung der Bienen gehören, der Pollen, wachshaltig sind. Aber wenigstens für die Bienen ist eine solche Annahme nicht möglich[2]). Der Wachsgehalt des Pollens ist nur sehr gering im Vergleich zu der Menge Wachs, welches die Bienen bilden. Auch die Menge des Eiweißes ist viel zu gering, als daß man aus ihm das Wachs herleiten könnte[3]). Ein Eiweißgehalt der Nahrung ist notwendig für die Honigbildung, in dem Sinne, wie jede Zellfunktion der Mitwirkung von Eiweiß bedarf (v. Berlepsch). Das Material, aus dem das Bienenwachs entsteht, sind die Kohlehydrate der Nahrung, Dextrose und Lävulose[4]) (Kap. **7**, 1). Dasselbe scheint auch für das Wachs der Hummeln zu gelten[1]).

Das Wachs der Bienen wird also erst im Körper der Bienen gebildet und zwar vermutlich in der sogenannten Wachsmembran, einer Schicht epithelialer Zellen, welche „zwischen der Kutikula und der inneren membranösen Auskleidung der Bauchsegmente liegt“. Gestützt auf diese Tatsachen werden wir mit einer gewissen Berechtigung annehmen dürfen, daß auch die Blattläuse das Wachs durch die zum Teil bekannten Drüsen nicht nur ausscheiden, sondern auch in ihnen bilden.

Steigen wir in der Tierreihe weiter hinauf, so finden wir in den Bürzeldrüsen der Vögel Gebilde, in denen zum Schutz des Gefieders ein Sekret gebildet wird, das Ester hochmolekularer

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 56 (1898). **53**, 365 (1907).

2) Litt. O. v. Fürth, Vergleichende Physiologie d. nied. Tiere, Jena 1903, S. 404.

3) W. v. Schneider, Annal. der Chem. u. Pharm. **162**, 235.

4) E. Erlenmeyer-A. v. Planta Reichenau, Ref. Jahresber. f. Tierchemie 8, 294, **10**, 366.

Alkohole, also Wachs, enthält. Die Bürzeldrüsen sind zwei verhältnismäßig sehr große Drüsen, die beiderseits von der Mittellinie über dem untersten Ende des Steißbeins liegen. Aus ihrem Ausführungsgang entleert sich ein Sekret, das der Vogel mit seinem Schnabel aufnimmt und über das Gefieder verteilt. Dieses Sekret enthält neben zelligen Elementen ein Öl, das sich beim Stehen in einen flüssigen und einen weichen, wachsartigen Teil scheidet. Es besteht aus einem Gemenge der Palmitinsäure-, Stearinsäure- und Ölsäureester des Oktadecylalkohols[1]), $C_{18}H_{37}OH$. Neben diesen Estern finden sich noch 12—14 Kohlenstoffatome enthaltende, optisch aktive Säuren und ein neutraler kohlenstoffreicher, sauerstoffarmer Körper, das bisher noch nicht näher untersuchte Pennacerin, echtes Fett dagegen nur in geringen Mengen. Das Sekret der Bürzeldrüse enthält also ganz charakteristische Bestandteile, die nur in der Drüse selbst gebildet sein können. Das Material für sie liefern anscheinend die Fette, die mit dem Blutstrom der Drüse zugeführt werden (s. auch Kap. **7**, 2).

Die Entstehung des Sekrets in der Bürzeldrüse aus den Fetten setzt folgende Vorgänge in der Drüse voraus: 1. eine Spaltung der Fette in Glyzerin und Fettsäuren, 2. eine Reduktion der Ölsäure bezw. Stearinsäure zum Oktadecylalkohol

$$\underset{\text{Ölsäure}}{C_{18}H_{34}O_2} + H_2 = \underset{\text{Stearinsäure}}{C_{18}H_{36}O_2} + 2H_2 = \underset{\text{Oktadecylalkohol}}{C_{18}H_{38}O} + H_2O$$

3. Kondensationsprozesse, durch welche die Ester des Oktadecylalkohols sich bilden, 4. Vorgänge, durch welche die optisch aktiven Fettsäuren und das Pennacerin entstehen.

Die Wachsbildung in der Bürzeldrüse ist also ein verwickelter biologischer Vorgang, der, wenn er in allen seinen Phasen bekannt wäre, uns einen interessanten Einblick in einen Sekretionsprozeß gestatten würde.

Ein lange bekanntes Produkt, welches hochmolekulare Ester enthält, ist das Walratöl. Es findet sich im Walratbehälter an der Außenfläche des Schädels des Pottwals (Physeter macrocephalus), zwischen dieser und dem Panniculus adiposus. Dasselbe Öl erfüllt auch einen mit dem Hauptbehälter kommunizierenden, der Körperlänge nach bis zum Schwanz verlaufenden Kanal und überdies findet es sich „in kleinen Säckchen“ im Panniculus verstreut. Einen ähnlichen Behälter mit einem ähnlichen Öl besitzt auch der Entenwal (Hyperoodon rostratus). Ester finden sich ferner auch im Tran verschiedener Delphinarten. Das aus jenen Behältern entleerte Walratöl scheidet sich beim Stehen in einen festen und einen flüssigen Anteil. Ersterer läßt sich durch Abpressen und Waschen mit verdünnter Kalilauge vom Öl befreien. Er bildet das Spermaceti, eine harte kristallinische Masse, die vorwiegend aus dem Palmitinsäureester des Cetylalkohols $C_{16}H_{31}O_2 \cdot C_{16}H_{33}$ Schmp. 49° besteht, aber auch den Ester des Oktadecylalkohols Schmp. 59° enthält. Der ölige Anteil ist bisher noch wenig untersucht.

---

[1]) F. Röhmann und Plato, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 111 (1904).

Das Verhalten des Walratöls und sein Gehalt an Estern erinnern so sehr an das Sekret der Bürzeldrüsen, daß sich unwillkürlich der Gedanke aufdrängt, Entstehung und Funktion des Walrats möchten eine ähnliche sein wie die des Bürzeldrüsensekrets. Es liegt die Annahme nahe, daß der Walratbehälter zur Aufnahme eines Sekretes bestimmt ist, das von einer der Bürzeldrüse homologen Drüse gebildet wird, und daß dieses Sekret sich auf die Oberfläche der Haut des Wales ergießt, um diese gegen die Wirkung des Seewassers zu schützen. Es wird dies um so wahrscheinlicher, als wir bei allen Säugetieren in der Haut Drüsen finden, Talgdrüsen, deren Sekret die Haut und Hautgebilde (Haare) mit einer schützenden Schicht überzieht.

Zum Studium dieses Sekretes ist das Wollfett geeignet. Auch das Wollfett läßt sich in ein Estergemisch zerlegen, das bei gewöhnlicher Temperatur hart und kristallinisch ist, und in einen weicheren Anteil von Salbenkonsistenz. Nach den Angaben von L. Darmstädter und J. Lifschütz[1]) enthält das Wollfett in seinem festeren Anteil Oxyfettsäuren: Lanocerinsäure $C_{30}H_{60}O_4$ bezw. deren Lakton $C_{30}H_{60}O_3$ und Lanopalminsäure $C_{16}H_{32}O_3$, in seinem weicheren: Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$, Carnaubasäure $C_{24}H_{48}O_2$, ferner an Alkoholen außer Cholesterin und dem von E. Schulze beschriebenen Isocholesterin (s. Kap. **41**) noch Carnaubylalkohol $C_{24}H_{50}O$ und Cerylalkohol $C_{26}H_{54}O$.

Eine ähnliche Zusammensetzung wie das Wollfett scheint auch das Sekret der menschlichen Talgdrüsen zu haben[2]).

Sind somit unsere Kenntnisse von den Produkten dieser Drüsen auch noch sehr ungenügend, so sehen wir doch, daß auch sie wesentlich aus den Estern hochmolekularer Alkohole und hochmolekularer Säuren bestehen, also zur Gruppe der Wachsarten gehören, die bei Pflanzen und Tieren dazu bestimmt sind, dem Organismus Schutz gegen die Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen der Atmosphäre, sowie gegen die in ihr enthaltenen parasitären Schimmel- und Spaltpilze zu gewähren.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 3133 (1895), **29**, 618, 1474 (1896).

[2]) Vgl. P. Linser, Über den Hauttalg bei Gesunden und einigen Hauterkrankungen. Habilitationsschr. Tübingen 1904. E. Salkowski. Arbeiten aus dem path. Inst. z. Berlin. 1906.

5. Kapitel.

Chemie der Fette. 1. Synthese von Estern der mehrwertigen Alkohole, im besonderen der Fette. 2. Allgemeine Eigenschaften der Fette. 3. Methoden zur Charakterisierung der Fette. 4. Aufsuchung der Bestandteile der Fette.

Chemie der Fette[1].

1. Synthese der Fette.

Nach ganz ähnlichen Methoden wie die Ester der einwertgen Alkohole lassen sich Ester von mehrwertigen Alkoholen erhalten. Ähnlich wie Essigsäureäthylester entsteht durch Einwirkung von Äthyljodid auf essigsaures Silber, entsteht der Essigsäureester des Glykols durch Einwirkung von Äthylenbromid auf essigsaures Silber.

$$\underset{\text{Äthyljodid}}{C_2H_5J} + \underset{\text{Essigsaures Silber}}{C_2H_3O_2Ag} = \underset{\text{Essigsäureäthylester}}{C_2H_3O_2 \cdot C_2H_5} + AgJ$$

$$\underset{\text{Äthylenbromid}}{C_2H_4Br_2} + \underset{\text{Essigsaures Silber}}{2\,C_2H_3O_2Ag} = \underset{\text{Glykoldiazetat}}{C_2H_4(C_2H_3O_2)_2} + 2\,AgBr$$

Kocht man Glykoldiazetat mit Alkalien, so wird es in Glykol und Azetat gespalten.

$$\underset{\text{Glykoldiazetat}}{C_2H_4(C_2H_3O_2)_2} + 2\,H_2O = \underset{\text{Glykol}}{C_2H_4(OH)_2} + \underset{\text{Essigsäure}}{2\,C_2H_4O_2}$$

Von den Estern der mehrwertigen Alkohole besitzen die größte Bedeutung die Ester des Glyzerins.

Wenn man Glyzerin mit einem Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure behandelt, so entsteht das Nitroglyzerin, welches nicht, wie der Name andeuten könnte, ein Nitrokörper, sondern ein Salpetersäureester ist.

$$\underset{\text{Glyzerin}}{C_3H_5(OH)_3} + \underset{\text{Salpetersäure}}{3\,NO_2OH} = \underset{\text{„Nitroglyzerin“}}{C_3H_5(ONO_2)_3} + 3\,H_2O$$

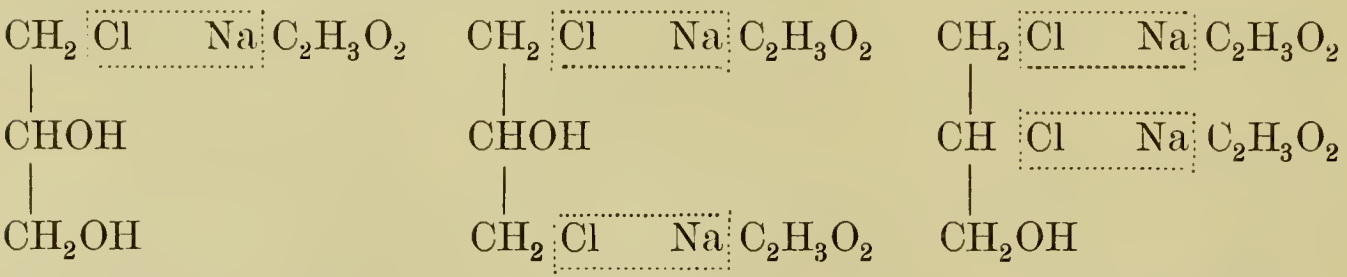
Es dient bekanntlich zur Herstellung von Sprengmitteln und Geschossen, wird aber auch gelegentlich, ähnlich wie das Amylnitrit, (s. S. 47) für Heilzwecke benutzt.

---

[1]) R. Benedikt-F. Ulzer, Analyse der Fette und Wachsarten. III. Auflage. Berlin, 1897. Julius Springer. J. Lewkowitsch, Chemische Technologie und Analyse der Öle, Fette und Wachse. Braunschweig 1905. Fr. Vieweg u. Sohn.

Glyzerinphosphorsäure $C_3H_5\begin{matrix}(OH)_2\\OPO(OH)_2\end{matrix}$ werden wir als Spaltungsprodukt des Lezithins kennen lernen (Kap. 8, 1).

Ester des Glyzerins mit niedrigen Fettsäuren werden erhalten, wenn man Glyzerin mit den entsprechenden Mengen von Fettsäuren erhitzt. Man kann aber auch hier von den Halogenverbindungen des Glyzerins ausgehen und diese mit dem Natriumsalz oder Silbersalz der Säure reagieren lassen.



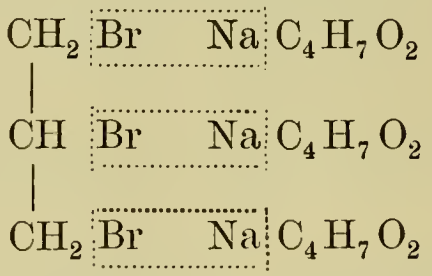
Monochlorhydrin und Essigsaures Natrium gibt Monoazetin

α-Dichlorhydrin gibt 1 · 3 · Diazetin

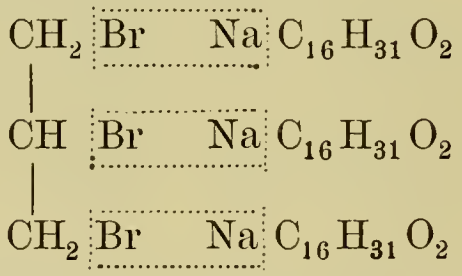
β-Dichlorhydrin gibt 1 · 2 · Diazetin

Erhitzt man das Mono- oder Diazetin mit Essigsäureanhydrid, so tritt auch ein drittes Molekül der Säure an das Glyzerin, es entsteht ein Triglyzerid.

Die für uns wichtigsten Glyzeride, nämlich die Triglyzeride der Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure, wurden zuerst von Berthelot durch Erhitzen von Glyzerin mit Fettsäuren dargestellt. Man kann sie aber auch durch Erhitzen der beteffenden Natrium- oder Silbersalze mit Tribromhydrin gewinnen[1]).



Tribromhydrin mit butters. Natr. gibt Tributyrin



Tribromhydrin mit palmitins. Natr. gibt Tripalmitin.

Das **Tripalmitin (Palmitin)** $C_3H_5(C_{16}H_{31}O_2)_3$ ist ein fester, in Wasser unlöslicher, in kaltem Alkohol und Äther schwer, in heißem Alkohol und heißem Äther leichtlöslicher Körper, der aus heißem Äther in Nadeln kristallisiert. Schm.-P. 65,5° C. Spez. Gew. bei 80° bez. auf Wasser von 4° C 0,8657.

Tristearin (Stearin) $C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3$ ist noch schwerer löslich als Palmitin, Schm.-P. 71,6 d. $80/4 = 0{,}8621$.

Triolein (Olein) $C_3H_5(C_{18}H_{33}O_2)_3$ ist bei gewöhnlicher Temperatur ein farbloses, geruch- und geschmackloses Öl und wird bei -4 bis -5 Grad C. fest. Es ist leichter löslich in Äther und auch in Alkohol als Palmitin und Stearin. d $15 = 0{,}900$.

Gemische der Triglyzeride von Palmitin-, Stearin- und Ölsäure bilden die wesentlichen Bestandteile der meisten Fette. Unter Be-

---

[1]) S. auch A. Grün, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2284 (1905). H. Kreis-A. Hafner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1123, 2766 (1903); (Darstellung und Vorkommen gemischter Glyzeride).

nutzung der verschiedenen Lösungsmittel und geeigeter Temperaturen lassen sich aus den natürlich vorkommenden Fetten, besonders bei geeigneter Wahl des Ausgangsmaterials, leicht Triglyzeridgemenge erhalten, die bald mehr bald weniger von der einen oder anderen Säure enthalten. Eine vollkommene Trennung dieser Triglyzeride stößt auf sehr große Schwierigkeiten (s. a. Kap. **5**, 4c). Wo es aber gelang die reinen Triglyzeride zu gewinnen, erwiesen sie sich als völlig übereinstimmend mit den künstlich dargestellten. In den Fetten sind also Glyzerin und Fettsäuren als Ester enthalten und zwar als Triglyzeride.

Überblicken wir den Weg, den wir zurücklegen mußten, um zu diesem Ziele zu gelangen, und erinnern wir uns der Punkte, an denen wir hier und da etwas länger verweilten. Von einer einfachen Verbindung, die wir aus ihren Elementen darstellen konnten, dem Methan, konnten wir mit Hilfe der Monohalogenverbindung zu kohlenstoffreicheren Verbindungen, zunächst zu den Kohlenwasserstoffen, gelangen. Wir konnten das Halogen nicht nur gegen ein, sondern auch gegen mehrere Wasserstoffe austauschen, und weiter Halogen durch Hydroxyl ersetzen. So kamen wir zu den Alkoholen, einwertigen und mehrwertigen, zum Glyzerin. Aus den Alkoholen erhielten wir durch Oxydation die Aldehyde und Fettsäuren. Wir vereinigten einwertige Alkohole mit den Fettsäuren zu Estern, von denen uns die Wachsarten besonders interessierten. Schließlich sahen wir, wie sich auch Fettsäureester des Glyzerins herstellen ließen und fanden, daß die synthetisch hergestellten Triglyzeride der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure identisch sind mit den Triglyzeriden, die aus den Fetten gewonnen werden.

2. Allgemeine Eigenschaften der Fette.

Wenn wir im täglichen Leben von Fett sprechen, so denken wir an die Butter, das Rinderfett, das Schweineschmalz, den Hammeltalg, also an tierische Fette. Der Chemiker rechnet zu den Fetten auch die Öle, das Ölivenöl, Leinöl, Rizinusöl und weiterhin die Trane, mehr oder weniger unangenehm riechende Öle, die von Seetieren herstammen.

Alle diese Fette enthalten Triglyzeride von Fett- und Ölsäuren, daneben aber noch meist in geringer Menge Bestandteile, die sich neben den Fetten in den pflanzlichen und tierischen Organen fanden, aus denen die Fette herstammen. Es hängt dies zum Teil zusammen mit der meist ziemlich rohen Art, in der die Fette gewonnen werden — Ausschmelzen und Auspressen —, zum Teil mit der Fähigkeit der Fette, andere Stoffe zu lösen. Dies ist besonders bei wissenschaftlichen Untersuchungen zu beachten. Da Fette in Äther löslich sind, hat man vielfach jeden Ätherextrakt eines Organs kurzweg als Fett bezeichnet. Die Organe enthalten aber noch andere in Äther lösliche Substanzen, wie Protagone, Lezithine, Cholesterine, Farbstoffe u. a. und in diesen ätherlöslichen Substanzen können sich weiterhin noch Stoffe lösen, die an und für sich in Äther unlöslich sind.

Die Eigenschaften der Fette sind die folgenden: Sie sind, je nach dem Verhältnis, in welchem Stearin, Palmitin, Olein miteinander gemischt sind, bei gewöhnlicher Temperatur hart, weich oder flüssig.

Sie sind unlöslich in Wasser, mehr oder weniger vollkommen löslich in kaltem Alkohol und kaltem Äther, leicht löslich in heißem Alkohol und kochendem Äther, leicht löslich in Petroleumäther, Benzol, Chloroform u. a.

Bis auf 200—250° lassen sich die Fette kurze Zeit erhitzen, ohne wesentliche Veränderungen zu erleiden. Bei weiterem Erhitzen zersetzen sie sich unter Verbreitung eines brenzlichen Geruchs und Entwickelung von Dämpfen, welche die Schleimhäute reizen. Die Dämpfe enthalten Akrolein (s. S. 39), das durch Zersetzung von Glyzerin entsteht. Erhitzt man eine kleine Menge von letzterem in einem trockenen Reagenzglase mit etwa der doppelten Menge trockener Borsäure, so entweichen stechende Dämpfe, die eine in das Reagenzglas eingeführte, mit ammoniakalischer Silberlösung getränkte Papierrolle schwärzen. Die „Akroleinprobe“ dient zur Unterscheidung der Fette von Mineral-, ätherischen und anderen Ölen.

Die Fette sind bekanntlich leichter als Wasser, ihr spezifisches Gewicht beträgt bei 15° C etwa 0,91—0,97.

Die käuflichen Fette erleiden beim Liegen, besonders beim gleichzeitigen Zutritt von Luft und Licht verschiedene Veränderungen, welche durch die Art ihrer Zusammensetzung, zum Teil aber auch durch Verunreinigungen bedingt sind. Es sei hier nur kurz auf zwei Erscheinungen hingewiesen, auf das Sauerwerden von Fetten und auf das Ranzigwerden. Das Sauerwerden ist wohl stets bedingt, besonders bei pflanzlichen Fetten, durch die Anwesenheit von fettspaltenden Enzymen (s. Kap. **7**, 4 u. 5), das Ranzigwerden teils durch bakterielle Zersetzung der Eiweißstoffe, Kohlehydrate und anderer Stoffe, mit denen die Fette verunreinigt sind, teils durch die Autoxydation der ungesättigten Fettsäuren[1]).

Die Fette lassen sich wie alle Ester verseifen, d. h. unter Aufnahme von Wasser — Hydrolyse — in Fettsäuren und den betreffenden Alkohol, hier Glyzerin, spalten; z. B.

$$\underset{\text{Tripalmitin}}{C_3H_5(O\,C_{16}H_{31}O)_3} + 3\,H_2O = \underset{\text{Glyzerin}}{C_3H_5(OH_3)} + 3\,\underset{\text{Palmitinsäure}}{C_{16}H_{31}O\cdot OH}$$

Ähnlich wie dies früher beim Essigsäureäthylester erwähnt wurde, kann auch hier die Spaltung schon durch Wasser allein bewirkt werden. Wegen der schweren Löslichkeit der Fette in Wasser ist aber ein höherer Druck bezw. eine höhere Temperatur erforderlich. Bei 15 Atmosphären — 220° C — werden innerhalb sechs Stunden von Talg 75—80% gespalten. Die Spaltung wird durch Säuren (Salzsäure) sowie Alkalien (Kalk) erheblich beschleunigt. In der Technik werden diese Spaltungen in großem Maßstabe ausgeführt zur Fabrikation von Seifen und Gewinnung des Materials zur Herstellung von Kerzen, sowie zur Gewinnung von Glyzerin.

---

[1]) Ritsert, Untersuchungen über das Ranzigwerden der Fette. Inaug.-Diss. Berlin 1903.

Bei der Untersuchung der Fette im Laboratorium verseift man meist mit einem Überschuß von alkoholischer Kalilauge: Zu 10 g Fett werden in einem Kolben 30—40 ccm Alkohol und 4—6 g Kaliumhydroxyd, das man zuvor in 20 ccm Wasser aufgelöst hat, hinzugesetzt. Das Gemisch wird $^1/_2$—1 Stunde am Rückflußkühler gekocht.

Kossel und Obermüller[1]) lösen das Fett in Äther und fügen eine Lösung von metallischen Natrium in Alkohol hinzu. Natrium löst sich im Alkohol unter Bildung von Natriumalkoholat

$$\underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5OH} + Na = \underset{\text{Natriumalkoholat}}{C_2H_5ONa} + H$$

Dieses reagiert schon in der Kälte mit dem Fett unter Bildung von Natriumglyzerat und dem betr. Äthylester

$$C_3H_5(O\,C_{16}H_{31}O)_3 + 3C_2H_5ONa = C_3H_5(ONa)_3 + 3\,C_{16}H_{31}O \cdot OC_2H_5$$

Sind nun, wie dies im allgemeinen der Fall ist, im Ätheralkohol geringe Mengen von Wasser vorhanden, so genügen diese zur Spaltung des Natriumglyzerats und des Esters

$$C_3H_5(ONa)_3 + 3H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3NaOH$$
$$C_{16}H_{31}O \cdot OC_2H_5 + NaOH = C_{16}H_{31}O \cdot ONa + C_2H_5OH.$$

Die Seife scheidet sich aus dem Äther-Alkoholgemisch ab und kann durch Filtration von Glyzerin und anderen im Fett enthaltenen, in Alkoholäther löslichen Substanzen (Cholesterin, Phytosterin etc.) getrennt werden.

3. Methoden zur Charakterisierung der Fette.

Zur objektiven Feststellung der Eigenschaften von Fetten dienen eine Reihe von Methoden, die eine gleich große Bedeutung sowohl für den Praktiker wie Theoretiker besitzen. Der Fabrikant, der in seinem Betriebe Fette oder Öle verbraucht oder erzeugt, will und muß sich dauernd von ihrer Beschaffenheit überzeugen, der Nahrungsmittelchemiker soll die Güte der zum Genuß der Menschen dienenden Fette überwachen, der Forscher will die Entstehung der Fette in den Pflanzen oder ihr Verhalten im Tierkörper verfolgen. Hierbei finden eine Reihe von physikalischen und chemischen Methoden Verwendung, von denen die folgenden erwähnt seien.

a) Schmelz- und Erstarrungspunkt.

Die Fette oder besser die aus den Fetten durch Verseifung erhaltenen Fettsäuren werden geschmolzen und in ein dünnwandiges, nicht zu enges Röhrchen so eingesaugt, daß sich eine etwa 1 cm lange Schicht in einiger Entfernung vom offenen Ende befindet. Man schmilzt dieses zu und läßt das Röhrchen mit den Fettsäuren bis zum folgenden Tage liegen. Dann befestigt man das Röhrchen mit einem Gummiringchen am Thermometer so, daß das Fett in die Höhe des Quecksilbergefäßes kommt, und erwärmt das Thermometer mit dem Röhrchen langsam in einem nicht zu kleinen Becherglas mit Wasser. Da die Fette keine einheitlichen Verbindungen, sondern Gemische sind, haben sie keinen glatten Schmelzpunkt. Man notiert

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 599 (1890). Kossel-Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 321 (1891).

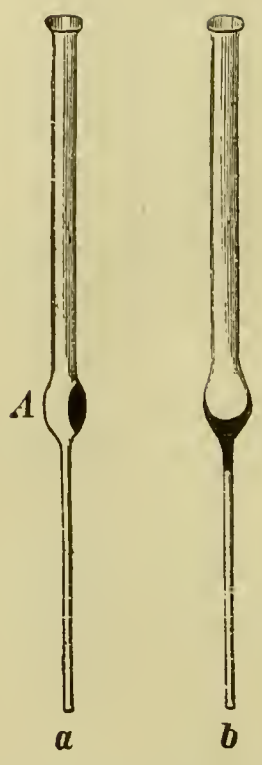


Fig. 7. Röhrchen zur Bestimmung des Schmelzpunkts der Fette nach Bensemann.

den Beginn des Schmelzens und die Temperatur, bei der das Fett vollkommen klar wird. Man kann sich auch der beifolgend abgebildeten Röhrchen bedienen und bezeichnet als Anfangstemperatur des Schmelzens die Temperatur, bei welcher der in A befindliche vorher erstarrte Fettropfen herabzufließen beginnt.

In derselben Röhre kann man nach dem Schmelzen auch den Punkt beobachten, wo das Fett wieder starr wird, den Erstarrungspunkt. Exakter für Bestimmung des Erstarrungspunktes ist die Methode von Dalican, die sich aber nur da ausführen läßt, wo wie in der Technik größere Mengen von Fett zur Verfügung stehen. Sie beruht darauf, daß man in die Fettsäuren, die sich in einem Reagenzglase befinden, ein genaues Thermometer einsenkt und das Verhalten der Temperatur beim Erkalten beobachtet. Erst sinkt die Temperatur, das Fett wird unterkühlt, dann trübt sich das Fett, die Temperatur steigt plötzlich um einige Zehntel Grade, erreicht ein Maximum, bleibt auf diesem kurze Zeit stehen und fällt wieder. Das Maximum ist der Erstarrungspunkt. Bei Ölen führt man die Bestimmung in einer Kältemischung aus.

Schmelzpunkte von Fettsäuregemischen.

Palmitinsäure-Stearinsäure		Ölsäure — Palmitin- bezw. Stearinsäure[1])		
Prozent Palmitinsäure	Schmelzpunkt (Heintz) °C	Prozent feste Fettsäure	Palmitinsäure Schmelzp.	Stearinsäure Schmelzp.
100	62,0	100	62,0	69,2
90	60,1	75	57,6	64,8
80	57,5	60	54,4	61,5
70	55,1	50	51,4	58,8
67,5	55,2	40	48,4	55,5
60	56,3	25	41,8	49,2
50	56,6	12,5	33,1	40,3
40	60,3	6,25	25,6	32,6
30	62,9			
20	65,3			
10	67,2			
0	69,2			

Bemerkenswert ist, daß die Differenzen zwischen den Schmelzpunkten der verschiedenen Ölsäure-Palmitinsäure- und der Ölsäure-Stearinsäuregemische von gleichem Prozentgehalt dieselben sind und dem Unterschiede zwischen dem Schmelzpunkt von Stearinsäure und Palmitinsäure $69{,}2 - 62 = 7{,}2$ entsprechen[1]).

[1]) E. Pflüger, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 309 (1902).

Von den Unterschieden, welche der Schmelz- und Erstarrungspunkt verschiedener Tier- und Pflanzenfette zeigen kann, mag die folgende Tabelle eine Vorstellung geben.

Schmelzpunkte von Pflanzen- und Tierfetten.

	Schmelzpunkte		Erstarrungspunkte	
	Fett	Fettsäuren	Fett	Fettsäuren
Leinöl		17—24°	— 16 bis — 20	13—17°
Mohnöl		20—21°	— 18°	16,5°
Olivenöl		24—26°		21—24°
Rüböl		18—22°	— 1 bis — 10°	12—18°
Palmöl	27—42°	42—50°		42—46°
Kokosöl	20—28°	24—27°	16—20°	16—22°
Walfischtran		14—27°		22—24°
Hirsch	51—52°	50—52°	39—40°	46—48°
Reh	52—54°	62—64°	39—41°	49—50°
Hammel	46—51°	32—49°	49—54°	41—46°
Rind	43—49°	43—47°	37°	43—45°
Schwein	36—45°	27—30°	35—44°	34—40°
Hund	37,5—40°	39—40°	21—23°	34—35°
Katze	39—40°	40—41°	24—26°	35—36°
Gans	32—34°	38—40°	18—20°	31—32°

b) Säurezahl.

Die Säurezahl gibt an: die Milligramme Kaliumhydroxyd, welche zur Neutralisation der in 1 g Fett enthaltenen Fettsäuren erforderlich sind.

Zur Bestimmung löst man 1—2 g des Fettes in 15—25 ccm eines für Phenolphtalein neutralen Gemisches von 1 Tl. Alkohol und 2 Tl. Äther und titriert unter Anwendung von Phenolphtalein mit $^1/_{10}$ normalalkoholischer Kalilauge.

Säurezahlen.

Rindertalg	0,4	bis 12,3	Hundefett	0,17	bis	3,8
Hammeltalg	1,2	„ 19,6	Menschenfett	0,22	„	2,2.
Schweinefett	0,17	„ 8,89				

Die Zahlen zeigen, daß die frischen tierischen Fette nur eine äußerst geringe Menge von freien Säuren enthalten. Auch frische Butter ist fast neutral.

c) Verseifungszahl (Köttstorferzahl).

Die Verseifungszahl gibt an, wieviel Milligramme Kaliumhydroxyd bei der Verseifung von 1 g Fett durch die entstehenden Fettsäuren gebunden werden.

Zur Bestimmung bedarf man einer etwa halbnormal-alkoholischen Kalilauge von genau bestimmtem Titer und einer etwa halbnormalen Salzsäure, deren Wirkungswert mit der der Kalilauge verglichen ist. Man verfährt dann etwa folgendermaßen: 1—2 g des Fettes werden in einem Erlenmeyerschen Kölbchen von 150—200 ccm Inhalt abgewogen. Dann läßt man in dieses aus einer Bürette mit Glashahn 25 ccm einer alkoholischen Kalilauge fließen. Man setzt in den Hals des Kölbchens einen kleinen Trichter, erwärmt auf dem schon vorher angeheizten Wasserbade unter öfterem Umschwenken zum schwachen Sieden und erhält darin etwa 30 Minuten. Dann fügt man 25 ccm Wasser hinzu, läßt erkalten und titriert nach Zusatz von Phenolphtalein, mit ½ Normalsalzsäure. Da man weiß, wieviel Kubikzentimetern Salzsäure die angewendeten 25 ccm Kalilauge entsprechen und wieviel Kubikzentimetern Kalilauge d. h. Milligramm Kaliumhydroxyd die Salzsäure äquivalent ist, so ergibt sich aus der Titrierung die Menge Kaliumhydroxyd, welche von den Fettsäuren der angewendeten Fettmenge bei der Verseifung gebunden wurde.

Da jedes Molekül einer beliebigen einwertigen Säure — also das der Essigsäure ebenso wie das der Palmitinsäure — immer ein Molekül Kaliumhydroxyd (Mol.-Gew. 56) bindet, so ist die Menge des bei der Verseifung eines Fettes gebundenen Kaliumhydroxyds von dem Molekulargewicht der Fettsäuren abhängig. Die Verseifungszahl gestattet somit, vorausgesetzt, daß das Fett annähernd neutral ist und nur die Triglyzeride enthält, einen gewissen Schluß auf das Molekulargewicht der in ihm enthaltenen Fettsäuren.

Es seien die Verseifungszahlen einiger Triglyzeride angeführt:

Butyrin	$C_3H_5(C_4H_7O_2)_3$	Mol.-Gew.	302	Verseifungszahl	557,3
Caproin	$C_3H_5(C_6H_{11}O_2)_3$	„	336	„	436,1
Palmitin	$C_3H_5(C_{16}H_{31}O_2)_3$	„	806	„	208,8
Stearin	$C_3H_6(C_{18}H_{35}O_2)_3$	„	890	„	189,1
Olein	$C_3H_5(C_{18}H_{33}O_2)_3$	„	884	„	190,4.

Vergleicht man mit ihnen die Verseifungszahlen einiger Fette:

Kokosnußöl	246—260	Schweinefett	195,4
Palmkernöl	242—250	Hammeltalg	192—195,2
Palmöl	196—202	Rindstalg	193,2—200
Olivenöl	185—196	Menschenfett	195

Butterfett 220—245,

so sieht man, daß die Zahlen für Pflanzenfette innerhalb weiter Grenzen schwanken, die Zahlen für die Fette der Tiere, mit Ausnahme der Butter, aber für gewöhnlich nur geringe Unterschiede zeigen und einem Gemisch von Tripalmitin, Tristearin und Triolein entsprechen.

Eine niedrige Verseifungszahl kann auf die Anwesenheit niedriger Fettsäuren hindeuten, wie dies beim Kokos, -Palmkernöl u. a. der Fall ist. In anderen Fällen ist sie dadurch bedingt, daß das Fett neben den Triglyzeriden der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure hochmolekulare Alkohole (Cholesterin, Phytosterin, Oktadezyl- und Zetylalkohol u. a.) oder deren Ester enthält.

d) Bestimmung der hochmolekularen Alkohole (des „Unverseifbaren“).

Nachdem das Fett in der unter c beschriebenen Weise verseift und die alkoholische Seifenlösung mit Salzsäure neutralisiert worden ist, wird sie mit einem Tropfen Kalilauge wieder stark alkalisch gemacht, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und mit Petroläther, und zwar mit einem, der sich vom Wasserbade vollkommen abdestillieren läßt, geschüttelt. Die vereinigten Petrolätherextrakte bleiben in einem Kolben bis zum folgenden Tage stehen und werden dann durch ein trockenes Filter in einen trockenen Kolben filtriert. Der Petroläther wird vom Wasserbade abdestilliert und der Rückstand im Leuchtgasstrome auf kochendem Wasserbade erhitzt. Er wird in wasserfreiem Äther gelöst, die Lösung wenn nötig durch ein trockenes Filterchen filtriert, in einem gewogenen Gläschen verdunstet und bis zur Gewichtskonstanz über Schwefelsäure stehen gelassen [1]).

Hochmolekulare Alkohole.

Leinöl	0,42—1,1 %	Menschenfett	0,33 %
Mohnöl	0,43 %	Schweinefett	0,35 %
Olivenöl	0,46—1,0 %	Dorschleberöl	0,54—7,83 %
Rüböl	0,58—1,0 %	Haifischleberöl	10,2 %
Rizinusöl	0,33 %		
Maisöl	1,35—2,86 %	Walratöl	37—41 %
Weizenkernöl	4,5 %	Bienenwachs	52—56 %.

e) Die Jodzahl.

Die Jodzahl gibt an, wie viel Prozente Jod ein Fett aus einer alkoholischen Lösung bei gewöhnlicher Temperatur und Gegenwart von Quecksilberchlorid zu binden vermag. Sie bildet demnach ein Maß für den Gehalt eines Fettes an ungesättigten Fettsäuren. Sie wird bestimmt nach der Methode von Hübl.

Für die Bestimmung der Jodzahl nach Hübl sind erforderlich:

1. Jodlösung: Es werden einerseits 25 g Jod, andererseits 30 g Quecksilberchlorid in je 500 ccm fuselfreiem Alkohol gelöst. Letztere Lösung wird, wenn nötig filtriert; sodann werden beide Lösungen vereinigt.

2. Natriumhyposulfitlösung, 24 g im Liter. Der Titer ist genau gestellt, so daß man weiß wieviel Milligramm Jod durch eine bestimmte Menge dieser Lösung reduziert werden. Man wiegt in kleinen Gläschen von ölsäurereichen Fetten 0,3 bis 0,4 g, von festen Fetten 0,8—1 g genau ab, bringt sie in eine 5—800 ccm fassende, mit Glasstopfen versehene Flasche, löst in 10—15 ccm Chloroform und läßt aus einer Pipette 25 ccm Jodlösung zufließen. Nach frühestens 6 Stunden versetzt man mit 20 ccm einer 10 % Jodkaliumlösung, verdünnt mit Wasser und titriert die noch vorhandene Jodmenge mit Hyposulfitlösung.

Gleichzeitig mit dem Fettversuche stellt man einen Versuch ohne Fett an und titriert in derselben Weise. Der Unterschied im Jod, der bei diesem blinden und dem mit Fett angestellten Versuche gefunden wird, gibt die Menge Jod an, die von dem Fett absorbiert wurde, d. h. nach Berechnung auf 100 Teile Fett die Jodzahl.

---

[1]) F. Röhmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 117 (1904). A. Kumagawa-K. Suto, Biochem. Zeitschrift 8, 315 (1908).

Nach dieser Methode wurden für die ungesättigten Säuren und deren Triglyzeride folgende, mit den berechneten Werten gut übereinstimmende Jodzahlen gefunden (s. auch Cholesterin Kap. 41).

	Jodzahlen der Säuren	Jodzahlen des Triglyzerids
Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$	90,07	86,20
Erukasäure $C_{22}H_{42}O_2$	75,15	72,43
Linolsäure $C_{18}H_{32}O_2$	181,42	173,58
Linolensäure $C_{18}H_{30}O_2$	274,10	262,15

Jodzahlen natürlich vorkommender Fette.

a) Pflanzenfette:

Leinöl	171—201
Hanföl	148
Sesamöl	103—108
Mandelöl	93—97
Olivenöl	79—88
Palmöl	51,5
Kokosnußöl	8—9,5

b) Tierfette:

Kaninchen	67,6	Rind	38—46
Pferd	71—86	Hammel	35—46
Gans	67—71	Reh	32
Mensch	58,9—73,3	Hirsch	20,5—25,7
Schwein	50—70	Butter	26—38

Die Zahlen zeigen, daß die Jodzahlen der Pflanzenfette innerhalb der weitesten Grenzen schwanken. Neben Fetten, die nur ein sehr geringes Jodbindungsvermögen besitzen, finden sich solche mit einem sehr hohen. Das deutet auf große Unterschiede in der Menge und der Art der ungesättigten Fettsäuren. Auch die von Tieren herstammenden Fette zeigen recht erhebliche Unterschiede und können, wie die Zahlen andeuten, auch bei derselben Tierart großen Schwankungen unterliegen.

f) Reichert-Meisslsche Zahl.

Manche Fette, wie die Butter, enthalten neben den festen, mit Wasser nicht flüchtigen Fettsäuren, solche mit niedrigerem Molekulargewicht, die sich mit den Wasserdämpfen verflüchtigen. Ihre Anwesenheit kann sich schon durch eine niedrige Verseifungszahl zu erkennen geben, die aber, wie wir sahen, auch durch andere Stoffe (hochmolekulare Alkohole u. a.) bedingt sein kann. Man muß deshalb ihre Menge direkt zu bestimmen suchen. Eine Methode, welche dies annähernd leistet, ist die von Reichert-Meissl.

Die Reichert-Meisslsche Zahl gibt in Kubikzentimetern Zehntelnormal-Kalilauge die Menge flüchtiger Fettsäure an, die nach dem Verfahren von Reichert aus 5 g Fett gewonnen werden.

Bestimmung der Reichert-Meisslschen Zahl. 5 g Fett werden in einem 200 ccm Kölbchen mit 70 ccm 10 % Alkohol und 2 g Ätzkali verseift. Der Alkohol wird völlig verdunstet; der Seifenleim wird in 100 ccm Wasser gelöst und mit 40 ccm Schwefelsäure (1 : 10) und einigen Stückchen Bimsstein versetzt. Der Kolben wird mit einem absteigenden Liebigschen Kühler verbunden und langsam erhitzt, so daß in einer Stunde 110 ccm überdestillieren.

Man filtriert 100 ccm ab und titriert diese nach Zusatz von Phenolphtalein mit $^1/_{10}$ Normalalkali. Diese Zahl mit 1,1 multipliziert, ist die Reichert-Meisslsche Zahl.

Reichert-Meisslsche Zahlen.

Palmkernöl	5,0—6,8	Schweinefett	0,68	Hundefett	0,57
Kokosnußöl	6,6—7,0	Rindertalg	0,5	Gänsefett	0,2—0,3
Leinöl	0,0	Pferdefett	1,64—2,14	Butterfett	20,6—33,1
Olivenöl	0,6				

In den oben erwähnten Pflanzenfetten, deren Verseifungszahl auffallend groß war — Palmkernöl und Kokosnußöl — ist auch die Menge der flüchtigen Fettsäuren verhältnismäßig groß. In anderen pflanzlichen Fetten ist sie nur gering, ebenso ist sie gering in den Tierfetten, mit Ausnahme der Butter, die sich durch einen auffallend hohen Gehalt von flüchtigen Fettsäuren auszeichnet.

Die Reichert-Meisslsche Zahl hat eine große Bedeutung für die Untersuchung der Butter. Denn es leuchtet ein, daß eine Verfälschung der Butter mit einem anderen tierischen Fett sich durch ein Herabdrücken dieser Zahl zu erkennen gibt.

Anstatt die Menge der flüchtigen Fettsäuren durch Destillation zu bestimmen, kann man auch die Menge der in Wasser unlöslichen Fettsäuren bestimmen, indem man nach dem Kochen mit alkoholischer Kalilauge den Alkohol verdunstet, die Seifen mit verdünnter Salzsäure zerlegt, dei Fettsäuren auf gewogenem Filter sammelt, säurefrei wäscht und wiegt (Hehnerzahl), oder die gewaschenen Fettsäuren in Äther löst, durch Schütteln mit Wasser völlig von löslichen Säuren befreit und mit alkoholischer Kalilauge titriert.

Verfährt man hierbei so, daß man zuvor die Verseifungszahl bestimmt, so gibt die Differenz zwischen dieser und der Azidität der Fettsäuren die Menge der in Wasser löslichen Fettsäuren, ausgedrückt in äquivalenten Mengen Kalihydrat. Denselben Zweck erreicht man auch in folgender Weise: Man verseift eine abgewogene Menge des Fettes mit einer bestimmten Menge Kalilauge und setzt nach Zusatz von Phenolphtalein Salzsäure von bekanntem Gehalt zuerst bis zum Neutralitätspunkte hinzu, verdunstet den Alkohol, löst die Seife in Wasser und fügt weiter soviel Salzsäure hinzu, daß im ganzen die der Kalilauge äquivalente Menge Salzsäure verwendet wurde. Dann filtriert man die unlöslichen Fettsäuren ab und titriert die in Lösung gebliebenen Fettsäuren.

g) Azetylzahl.

In Fetten können, wie erwähnt wurde, neben den Fettsäureestern des Glyzerins noch Fettsäureester von hochmolekularen Alkoholen und freie hochmolekulare Alkohole enthalten sein. Bei der Untersuchung von Fetten, besonders auch von Ätherextrakten, die aus Organen gewonnen worden sind, ist weiter mit der Möglichkeit zu rechnen, daß neben den eigentlichen Fettsäuren auch Oxyfettsäuren vorhanden sind, und weiterhin mit der Möglichkeit, daß das Fett nicht nur Triglyzeride, sondern auch Mono- und Diglyzeride enthält.

In diesem Falle würde das Fett von vornherein freie Hydroxylgruppen enthalten und ebenso das Produkt, das man nach dem Verseifen und nach Zerlegung der Seifen mit Salz- oder Schwefelsäure erhält. Man kann nun die Zahl der Hydroxylgruppen bestimmen, indem man die Substanz azetyliert und die Menge der gebundenen Essigsäure bestimmt. Enthielt die azetylierte Masse Säuren, so wird eine abgewogene Menge der azetylierten Substanz in neutralem Ätheralkohol gelöst, und unter Anwendung von Phenolphtalein mit alkoholischer Kalilauge neutralisiert (Azetylsäurezahl). Dann setzt man, wie bei der Bestimmung der Verseifungszahl alkoholische Kalilauge hinzu, erhitzt und bestimmt durch Zurücktitrieren mit Salzsäure die Menge der gebundenen Kalilauge (Azetylzahl).

Da jedoch beim Kochen mit Essigsäureanhydrid aus den Säuren, selbst aus den Fettsäuren, Anhydride entstehen können

$$2\,C_{15}H_{31}COOH + \begin{matrix} C_2H_3O \\ C_2H_3O \end{matrix}\!\!\rangle O = \begin{matrix} C_{15}H_{31}CO \\ C_{15}H_{31}CO \end{matrix}\!\!\rangle O + 2\,CH_3COOH$$

Palmitinsäure — Essigsäureanhydrid — Palmitinsäureanhydrid — Essigsäure

so kann bei dieser Art der Titrierung der Wert für die Azetylsäurezahl zu klein und der für die Azetylzahl zu groß ausfallen. Man verfährt deshalb nach J. Lewkowitch so, daß man eine gewogene Menge des azetylierten Produktes mit einer bestimmten Menge alkoholischer Kalilauge verseift, den Alkohol völlig verdunstet, den Rückstand in Wasser löst und mit einer titrierten Schwefelsäure versetzt, welche der angewendeten Menge Kalilauge genau entspricht. Hierdurch wird außer den höheren Fettsäuren die von der Azetylierung herstammende Essigsäure in Freiheit gesetzt. Man filtriert die unlöslichen Fettsäuren ab und bestimmt im Filtrat die Menge der Essigsäure nach Zusatz von Phenolphtalein durch Titrieren mit $^1/_{10}$ Normalkalilauge. Statt dessen kann man auch die Essigsäure unter Nachfüllen des verdampften Wassers abdestillieren und im Destillat titrieren.

Azetylzahlen für Fette.

Leinöl	3,98	Schweinefett	2,6	Dorschleberöl	4,8
Olivenöl	10,64	Rindstalg	2,7—8,6	Haifischleberöl	11,9
Rüböl	14,7	Wollwachs	23,3	Robbentran	16,5
Palmöl	18,0	Bienenwachs	15,2	Walratöl	4,5—4,6

Die Azetylzahlen sind, wie man sieht, für die verschiedenen Fette sehr verschieden.

4. Aufsuchung der Bestandteile der Fette.

Nachdem man sich durch die oben beschriebenen Methoden ein allgemeines Bild von den Eigenschaften eines Fettes gemacht hat, kann man zweckmäßig noch 2 Vorproben anstellen, welche, vorausgesetzt, daß die Jodzahl auf ungesättigte Verbindungen hingewiesen

hat, andeuten, ob nur Ölsäuren $C_nH_{2n-2}O_2$ oder andere ungesättigte Säuren $C_nH_{2n-4}O_2$ bezw. $C_nH_{2n-6}O_2$ zu erwarten sind.

a) Elaidinprobe.

Wie früher erwähnt wurde, wird Ölsäure durch salpetrige Säure in die feste Elaidinsäure übergeführt. Diese Eigenschaft besitzt die Ölsäure noch in ihren Glyzeriden. Im Unterschied hierzu zeigen die Linolsäure, Linolensäure u. a. dieses Verhalten nicht. Olivenöl wird hart, Leinöl bleibt flüssig. Man führt die Reaktion in folgender Weise aus: Man läßt 10 ccm Öl mit 0,2 g Kupfer und 0,5 g Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,2 bis zum folgenden Tage bei 25° C stehen und sieht zu, ob das Öl fest wird.

b) Hexabromidprobe.

Sie beruht auf den verschiedenen Eigenschaften, welche die Bromadditionsprodukte der verschiedenen ungesättigten Fettsäuren zeigen. Nach Hehner und Mitchell löst man 1—2 ccm des zu untersuchenden Öles in 40 ccm Äther auf, welchem einige Kubikzentimeter Eisessig zugesetzt worden sind. Der die Lösung enthaltende Kolben wird auf 5° C abgekühlt, dann wird Brom tropfenweise zugesetzt, bis die braune Farbe nicht mehr verschwindet. Man läßt drei Stunden stehen. In den linolensäurehaltigen Ölen entsteht ein Niederschlag. Will man seine Gewichtsmenge bestimmen, so wird er durch ein gewogenes Asbestfilter abfiltriert. Man wäscht ihn mit je 5 ccm abgekühlter Essigsäure, Alkohol und Äther und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz im Wassertrockenschrank.

c) Fraktionierung von Fetten.

Bei der weiteren Untersuchung der Fette kann man zunächst daran denken, die Bestandteile der Fette auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit mit Hilfe von verschiedenen Lösungsmitteln und verschiedenen Temperaturen voneinander zu trennen. Dies erweist sich aber in den meisten Fällen als undurchführbar, da die verschiedenen Substanzen sich gegenseitig in Lösung erhalten. Nur in seltenen Fällen ist man zu einem mehr oder weniger befriedigenden Resultat gelangt.

Man hat z. B. aus Muskatbutter Trimyristin gewonnen, indem man das Fett des Samens von Myristica officinalis zuerst mit kaltem Alkohol behandelte und das ungelöst bleibende aus Äther umkristallisierte.

Aus einer Lösung von Lorbeeröl (aus Samen von Laurus nobilis) in siedendem Alkohol scheiden sich beim Abkühlen Kristalle von Trilaurin ab.

Das Fett (Myrtenwachs), welches man durch Auskochen der Beeren verschiedener Myrikaarten erhält, enthält so viel Palmitin, daß man es durch Umkristallisieren des Fettes aus Äther rein gewinnen kann.

Auf die Versuche von Kreis und A. Hafner[1]) aus den tierischen Fetten, die Triglyzeride zu isolieren und mit den synthetisch hergestellten zu identifizieren, sei noch einmal hingewiesen.

Meist wird man bald dazu übergehen, die Fette zu verseifen, und die hierbei entstehenden Produkte voneinander zu trennen.

d) Trennung der Fettsäuren.

Die Verseifung der Fette führt man in der früher (S. 61) angegebenen Weise aus, nur nimmt man eine entsprechend größere Menge des Fettes in Arbeit.

Weiß man auf Grund einer Bestimmung (S. 65), daß hochmolekulare Alkohole vorhanden sind, so schüttelt man die mit Wasser verdünnte alkoholische Seifenlösung mit Petroläther aus, solange dieser noch etwas aufnimmt, und hat auf diese Weise die in Petroläther löslichen Alkohole von den Seifen und dem Glyzerin getrennt. Enthält der Petrolätherrückstand noch Seifen, so löst man ihn in Methylalkohol, fällt die Seifen mit methylalkoholischer Barytlösung, filtriert, kocht die Barytseifen mit Äthylalkohol aus, dampft das mit Essigsäure neutralisiere Filtrat zur Trockene, trocknet im Leuchtgasstrom und nimmt mit absolutem Äther auf.

Die Seifen können höhere und niedere Fettsäuren enthalten. Ob sich eine Verarbeitung auf niedrige Fettsäuren lohnt, hat man aus der Reichert-Meisslschen Bestimmung (S. 66) ersehen.

Um die niedrigeren, mit Wasserdämpfen flüchtigen Fettsäuren zu gewinnen, zerlegt man das Seifengemisch mit verdünnter Schwefelsäure, filtriert die in Wasser unlöslichen Fettsäuren ab und unterwirft das Filtrat der Destillation. Das Destillat wird filtriert, mit Natronlauge unter Anwendung von Kurkumapapier neutralisiert und eingeengt. Die Natriumsalze werden mit Silbernitrat fraktioniert gefällt, die Silbersalze werden analysiert und, wenn angängig, weiter verarbeitet.

Zu Trennungen der höheren Fettsäuren benutzt man die verschiedene Löslichkeit ihrer Blei- oder Lithiumsalze. Die Bleisalze der festen Fettsäuren, im besonderen der Palmitin- und Stearinsäure, sind in Äther (und in Benzol bei Temperaturen unter 8—12°) fast unlöslich, die der flüssigen Fettsäuren, Ölsäure, dagegen löslich[2]).

Die Fettsäuren werden in alkoholischer Lösung mit Kalilauge unter Zusatz von Phenolphtalein neutralisiert, mit etwa dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit einer konzentrierten Lösung von basisch-essigsaurem Blei versetzt. Hierbei scheiden sich die Bleiseifen ab. Die wässerige Lösung wird abgegossen. Die Bleiseifen werden mit Wasser gewaschen, und, nachdem das Wasser durch Auftupfen mit Filtrierpapier möglichst entfernt worden ist, im Leuchtgasstrome auf dem Wasserbade völlig getrocknet, dann unter Erwärmen

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1123, 2766 (1903).

[2]) S. auch K. Fahrnsteiner, Zeitschr. f. Nahrungs- u. Genußmittel 1898/99.

mit Äther extrahiert. Es lösen sich die Bleisalze der Ölsäure, ungelöst bleiben die Bleisalze der Palmitinsäure und Stearinsäure.

Die ätherische Lösung des ölsauren Bleies wird mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, die Ölsäure bleibt im Äther. Man verdunstet den Äther und reinigt die Ölsäure durch Destillation im Vakuum.

Aus den in Äther unlöslichen Bleisalzen gewinnt man durch Erwärmen mit Salzsäure ein Gemisch von Palmitinsäure und Stearinsäure.

e) Nachweis und Bestimmung des Glyzerins.

Die äußerliche Ähnlichkeit eines Öles oder Fettes mit den Triglyzeriden kann leicht dazu veranlassen, ein solches Öl oder Fett für einen Glyzerinester zu halten, ohne daß doch in Wirklichkeit ein solcher vorliegt. Bei jeder Untersuchung eines bisher unbekannten Produktes muß deshalb unmittelbar auf Glyzerin geprüft, und, wenn es vorhanden, seine Menge bestimmt werden.

Zum Nachweis des Glyzerins wird das Fett verseift, die Seife unter Vermeidung eines Überschusses mit Salzsäure zerlegt. Man filtriert die Fettsäuren ab, dunstet das Filtrat in einer tiefen Schale bei nicht zu hoher Temperatur auf dem Wasserbade ein und extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Glyzerin löst sich, während die Salze ungelöst bleiben. Man filtriert von letzterem ab und erhält im Alkoholrückstand das Glyzerin. Dieses erkennt man an seinem süßen Geschmack, an der Fähigkeit Kupferhydroxyd zu lösen, an der Akroleinprobe, sowie an der folgenden Reaktion von Reichl: 2 Tropfen Glyzerin, 2 Tropfen geschmolzenes Phenol und ebensoviel Schwefelsäure werden sehr vorsichtig etwas über 120° erhitzt, wobei sich in der harzartigen Schmelze bald eine braune, feste Masse bildet, die sich nach dem Abkühlen mit prachtvoll karmoisinroter Farbe in Ammoniak löst.

Die Bestimmung des Glyzerins (s. auch S. 32) beruht auf der Erfahrung, daß 1 Mol: Glyzerin genau 1 Mol. Oxalsäure und 1 Mol. Kohlensäure liefert, wenn man es in alkalischer Lösung mit Permanganat oxydiert

$$C_3H_8O_3 + 3\,O_2 = C_2H_2O_4 + CO_2 + 3\,H_2O.$$

Auf die Ausführung dieser Bestimmung soll hier nicht näher eingegangen werden[1]).

Der Wert dieser Methode ergibt sich aus den folgenden Beispielen. In den Fetten wurde die Verseifungszahl bestimmt und berechnet, wie viel Glyzerin vorhanden sein mußte, unter der Voraussetzung, daß alle Fettsäuren an Glyzerin gebunden waren; hiermit wurde verglichen die Menge Glyzerin, die nach der obigen Methode bestimmt worden war.

	Verseifungszahl	Glyzerin aus Verseifungszahl berechnet	Glyzerin bestimmt
Olivenöl	191,8—203,0	10,46—11,1	10,22
Leinöl	184,4—195,2	10,24—10,66	9,2
Kokosöl	270—275	14,76—14,83	13,9
Talg	196,5	10,72	10,09
Kuhbutter	227	12,51	11,59

[1]) Vgl. Benedict-Ulzer, Analyse d. Fette. III. Aufl. S. 181.

Die Zahlen zeigen, daß in den Fetten der bei weitem größte Teil der Fettsäuren an Glyzerin gebunden ist, und zwar in Form von Triglyzeriden; nur wenige Prozente können an andere, hochmolekulare Alkohole (Cholesterin) gebunden sein. Es stimmt dies im wesentlichen überein mit den Ergebnissen der direkten Bestimmung dieser Alkohole und der Bestimmung der Azetylzahl.

Zum Unterschied von echten Fetten seien die Ergebnisse angeführt, die bei der Untersuchung des aus der Bürzeldrüse gewonnenen Öles erhalten wurden.

Verseifungszahl	Aus Verseifungsz. ber. Glyzerin	Glyzerin bestimmt
136,5	7,47	5,05.

Hier waren 32% der Fettsäuren nicht an Glyzerin, sondern an Oktadezylalkohol gebunden, das Öl enthielt neben echtem Fett Ester des Oktadezylalkohols.

6. Kapitel.

Übersicht über die Tier- und Pflanzenfette. 1. Tierfette. 2. Pflanzenfette.

Übersicht über die Tier- und Pflanzenfette.

1. Tierfette.

Von den Tierfetten sind die wichtigsten die Fette aus dem Fettgewebe vom Rind, Hammel und Schwein, sowie das Fett der Kuhmilch, die Butter.

Das Rinder- und Hammelfett, auch als Rinder- oder Hammeltalg bezeichnet, sowie das Schweinefett reagieren annähernd neutral. Sie bestehen im wesentlichen aus den Glyzeriden der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure, enthalten nur ganz gerine Mengen flüchtiger Fettsäuren und sehr geringe Menge (höchstens 0,5 %) Cholesterin. Ebenso verhält sich das Fett aus dem Fettgewebe des Menschen.

Das Mengenverhältnis der drei Fettsäuren wechselt bei den verschiedenen Tierarten. Im Besonderen erkennt man an den Jodzahlen der folgenden Tabelle das Schwanken der Ölsäure und sieht, daß von dem Gehalt an ihr die Konsistenz des Fettes, der Schmelzpunkt, abhängt. Hammel- und Rindstalg enthalten weniger Ölsäure und sind härter als Schweinefett.

Aber auch bei derselben Tierart wechselt die Zusammensetzung des Fettes; ja sogar in dem Körper ein und desselben Tieres, zeigt das Fett in den verschiedenen Körpergegenden gewisse Verschiedenheiten. Das Fett des Netzes und der Eingeweide vom Schweine ist härter und hat eine kleinere Jodzahl als das der Haut.

Schweinefett.

Fett von	Spezif. Gewicht bei 100° C	Schmelzpunkt der		Jodzahl der		Freie Säure berechnet als Ölsäure
		Fette	Fettsäuren	Fette	Fettsäuren	
Rücken . . .	0,8607	33,8	40	60,6	61,9	0,152
Niere . . .	0,8590	43,2	43,2	52,6	54,2	0,163
Netz . . .	0,8588	44,5	42,9	53,1	54,4	0,360

Tierfette.

	Spezifisches Gewicht bei 15°	Brechungsexponent im Butterrefraktometer bei 40°	Schmelzpunkt	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meisslzahl	Hehnerzahl
Mensch [1]	0,9179	50,2—52,3	17,5	15	193—199	62,5—73,3	0,25—0,55	93,9—96
Schwein	0,931	50—51	36—48	27,1—29,9	195—196	53—76,9	0,68	95,8
Rindstalg	0,943	49	45—46	27—35	193—200	35—47	0,5	95,4—96
Rindsknochenmark [2] .	—	—	—	—	195—198	41—44	1,1	—
Pferdeknochenmark . .	—	—	—	—	199,7—200	71—72	1,0	—
Butterfett	0,926—0,940	41—42	28—35	19—23	219—232	26—38	20,6—33	86,5—89,8

[1]) H. Jäckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 53 (1902).
[2]) Zincke, Chem. Centrbl. 1897, I, 296.

Eine ähnliche Zusammensetzung wie die Fette von Schwein, Rind und Schaf zeigen auch die Fette von Hund, Fuchs, Katze, Kaninchen, Reh, Hirsch usw., ferner die Fette der Vögel: Gans, Huhn usw. Auch sie enthalten wesentlich die Glyzeride von Stearinsäure, Palmitinsäure und Ölsäure in wechselnden Mengen.

Eine besondere Stellung nimmt unter den Tierfetten das Fett der Milch, die Butter, ein[1]). Sie enthält zwar auch als wesentliche Bestandteile die Glyzeride der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure, daneben aber etwa 10—12 % flüchtige Fettsäuren (Essigsäure, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure) sowie Laurin-, Myristin-, vielleicht auch sehr kleine Mengen von Arachinsäure. Der Gehalt an flüchtigen Fettsäuren gibt sich zu erkennen in der Reichert-Meisslschen Zahl, die bei der Butter viel höher ist, als bei allen anderen Tierfetten. Dementsprechend ist auch die Hehner-Zahl, welche die Menge der nicht in Wasser löslichen Fettsäuren angibt, geringer und die Verseifungszahl wegen des geringeren Molekulargewichts der Fettsäuren größer. Von den festen Fettsäuren scheint Stearinsäure nur in geringer Menge vorhanden zu sein.

Diese Unterschiede sind praktisch von großer Bedeutung, da sie, wie bereits erwähnt (S. 67), die Möglichkeit gewähren Butter von ihren Ersatzmitteln, besonders der Margarine, zu unterscheiden.

Einer viel größeren Mannigfaltigkeit als bei den Tierfetten begegnen wir bei den Pflanzenfetten.

2. Pflanzenfette.

a) Feste Pflanzenfette.

Eine Reihe von Pflanzenfetten ist fest und zeigt in ihrer Zusammensetzung eine mehr oder weniger weitgehende Ähnlichkeit mit den Tierfetten. Solche Fette werden deshalb auch zu Speisefetten verarbeitet.

Palmöl, das Fett aus dem Fruchtfleisch der Palmen Elaeis guineensis und melanococca besteht hauptsächlich aus Palmitin und Olein, es enthält daneben noch kleine Mengen der Glyzeride von Stearinsäure und Linolsäure.

Kakaobutter, aus den Samen von Theobroma Cacao, enthält etwa 40% Stearinsäure, gegen 20% Palmitinsäure und Arachinsäure, 30% Ölsäure, 6% Linolsäure u. a.

In dem einen von diesen beiden Fetten überwiegt also die Palmitinsäure, in dem anderen die Stearinsäure. Niedrigere Fettsäuren enthalten diese ebensowenig wie die gewöhnlichen Tierfette. Dagegen bilden flüchtige Fettsäuren charakteristische Bestandteile des Palmkern- und Kokosnußöls.

---

[1]) Fette d. Frauenmilch s. W. G. Ruppel, Zeitschr. f. Biol. **31**, 1 (1895). E. Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 369 (1894).

Palmkernöl, aus den Kernen der Palmfrucht, enthält ähnlich der Kuhbutter Kaprylsäure, Kaprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, wohl auch Stearinsäure und Ölsäure. Die Menge der Ölsäure beträgt 12—20 % des Fettes, die Menge der Palmitinsäure und Stearinsäure ist nur gering, es scheint Laurinsäure zu überwiegen.

Kokosnußöl, aus den getrockneten Kernen von Cocos nucifera und Cocos butyracea (Copra) hat eine ähnliche Zusammensetzung wie das Palmkernöl.

Feste Pflanzenfette.

	Spezifisches Gewicht bei 15°	Brechungsexponent im Butterrefraktometer bei 40°	Schmelzpunkt	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meisslzahl	Hehnerzahl
Palmöl . .	0,920–0,924	—	27—42,5	31—38	201—205	53—57	0,74—1,87	94,2—97
Kakaobutter	0,950–0,952	46—48	28—34	21—27	192—202	32,8—41,7	0,2—0,83	94,6
Palmkernöl .	—	36,5	23—30	23—24	242—252	10—17	5,0—6,8	91,1
Kokosnußöl .	0,926	33,5	20—28	14—23	250—260	8,2—10	6,6—8,4	82,4—90,5

b) Nicht trocknende Pflanzenöle.

Die nicht trocknenden Pflanzenöle enthalten als wesentlichen Bestandteil Olein. Die Menge der festen Fettsäuren ist gering. Stearinsäure fehlt ganz, wie im Oliven- oder Mandelöl, oder ist nur in geringer Menge vorhanden. Palmitinsäure findet sich im Olivenöl in wechselnder Menge, im Haselnußöl zu etwa 9 % (neben 1 % Stearinsäure und 85 % Ölsäure). Die Ölsäure kann aber nicht die einzige ungesättigte Säure dieser Öle sein, da die Jodzahlen zum Teil höher liegen als die des Trioleins (86,2). Es soll sich denn auch im Olivenöl und Arachisöl noch Linolsäure finden, in ersterem bis gegen 10 % der Ölsäure. Das Arachisöl enthält Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$ und vielleicht auch Hypogaeasäure, $C_{16}H_{30}O_2$.

Die Öle enthalten 0,5 – 1,5 % „Phytosterin“, d. h. hochmolekulare Alkohole.

Nicht trocknende Pflanzenöle.

	Spezifisches Gewicht bei 15° C	Brechungsexponent im Butterrefraktomet. bei 40°	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meisslzahl	Hehnerzahl
Olivenöl . . .	0,914—0,919	54,1—54,7	+ 9 bis — 6	185—203	78—93	0,6	94,9–95,4
Weizenmehlöl .	0,907	—	—	166	101,5	2,8	—
Reisöl	—	—	—	193	91,6 - 96,4	1,1	—
Mandelöl. . .	0,917—0,919	—	—10 bis —21	189—195	93 - 102	—	96,2
Haselnußöl . .	0,914—0,917	—	—10 bis —20	187—197	84—90	0,99	95,6
Arachisöl . .	0,911—0,920	57,5	+ 3 bis — 2	185—197	83—101	0,5—1,6	94,8–96,3

c) Trocknende Pflanzenöle.

Die wichtigste Eigenschaft dieser Öle, der sie auch ihren großen Wert für die Technik verdanken, ist die, daß sie mehr oder weniger begierig Sauerstoff aus der Luft anziehen und hierbei unter Wärmeentwickelung verharzen. Ein Tropfen, den man auf einer Glasplatte an der Luft liegen läßt, trocknet schneller oder langsamer zu einem durchsichtigen elastischen Häutchen ein.

Trocknende Pflanzenöle.

	Spezifisches Gewicht bei 15° C	Brechungsexponent im Butterrefraktomet. bei 40°	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meissl-zahl	Hehnerzahl
Leinöl [1]	0,931—0,937	74,5	—25 bis 27	190—195	160–202	—	95,5
Tungöl [2]	0,933—0,935	—	—17	190—211	149–166	—	96–96,6
Cedernußöl	0,930	—	—20	191,8	149–159	2,0—3,8	91,9–93,6
Hanföl [3]	0,925—0,931	—	—15 bis 27	190—193	140–157	—	—
Walnußöl	0,925—0,926	64,8—68	—12 bis 27	189—197	143–148	0,00	95,4
Mohnöl [4]	0,924—0,927	63,4	—18	192—198	133–143	0,00	94,9–95,4
Sonnenblumenöl	0,924—0,936	—	—16 bis 18	188—194	120—135	—	—
Öl aus Samen v. Pinus Picea	0,925	—	—18	191,3	118,9–120	—	—

1) Aus Samen von Linum usitatissimum.
2) Aus Samen von Aleuritis cordata und moluccana.
3) Aus Samen von Canabis sativa.
4) Aus Samen von Helianthus anuus.

Diese Eigenschaft verdanken die Öle ihrem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, die zur Linol- und Linolensäurereihe (S. 45) gehören. Die Jodzahl ist eine ganz besonders hohe, viel höher als bei den nicht trocknenden Ölen. Die Menge der Ölsäure ist nur gering. Beim Leinöl beträgt sie etwa 4%. Auch von den festen Fettsäuren enthalten diese Öle nur geringe Mengen.

Das Tungöl, aus dem Samen der in China und Japan heimischen Aleuritis cordata, enthält eine ihm eigentümliche Säure, die mit der Linolsäure stereoisomer und fest ist, die Eleomargarinsäure, $C_{18}H_{32}O_2$. Auch diese Öle enthalten kleine Mengen von Phytosterin.

d) Halbtrocknende Pflanzenöle.

Die halbtrocknenden pflanzlichen Öle bestehen überwiegend aus den Glyzeriden der Ölsäure und Linolsäure. Linolensäure läßt sich in ihnen nicht nachweisen. Hierauf beruht es, daß sie nur langsam und unvollkommen verharzen. Neben den flüssigen Fettsäuren enthalten sie auch feste Fettsäuren (Palmitinsäure und Stearinsäure).

Das Maisöl enthält bis 2 % Lezithin und Sitosterin, Baumwollsamenöl und Sesamöl bis 1,6 % Phytosterin u. ähnl.

Baumwollsamen- und Sesamöl enthalten außerdem in geringer Menge Stoffe, die charakteristische Reaktionen geben, welche für den Nachweis dieser Öle von großer Bedeutung sind.

Halphens Reaktion zum Nachweis von Baumwollensamenöl. 1—3 ccm des Öls werden in dem gleichen Volumen Amylalkohol gelöst. Hierzu werden 1—3 ccm Schwefelkohlenstoff, welcher 1 % Schwefelblumen in Lösung enthält, hinzugesetzt. Das Reagensrohr, welches das Gemisch enthält, wird dann in siedendes Wasser gebracht und darin eine Zeitlang gehalten. Der Schwefelkohlenstoff verdampft und im Laufe von 5—15 Minuten gibt Baumwollensamenöl eine tiefrote Färbung.

Baudouins Probe zum Nachweis von Sesamöl. Man bringt in ein Probierrohr 0,1 ccm einer 2 % alkoholischen Furfurollösung, setzt 5—10 ccm des zu prüfenden Öls und das gleiche Volumen Salzsäure (spez. Gew. 1,19) hinzu, schüttelt kräftig um und läßt absitzen. Bei Anwesenheit von Sesamöl nimmt die wässerige Lösung eine purpurrote Färbung an.

Das Rüböl und andere Öle von Kruziferen enthalten Erukasäure, $C_{22}H_{42}O_2$. Sie scheidet sich beim Stehen des Öls als Trieruzin ab. Auch das feste Glyzerid des Kapuzinerkressenöls ist fast reines Trieruzin. Das Rüböl enthält ferner noch Rapinsäure, $C_{18}H_{34}O_2$ und vermutlich noch stärker ungesättigte Säuren. Die Menge des Phytosterins u. a. beträgt 0,5—1,0 %.

Halbtrocknende Pflanzenöle.

	Spezifisches Gewicht bei 15°	Brechungsexponent im Butterrefraktomet. bei 40°	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meisslzahl	Hehnerzahl
Maisöl . .	0,921—0,923	—	—10 bis —36	188—193	111—130	0,3—4,3	92,2—95,7
Baumwollensamenöl .	0,922—0,930	58,4	3—4°	191—196	101—117	—	95,9—96,2
Sesamöl . .	0,923—0,924	58,2—59,5	—5 bis 6°	188—193	103—115	1,2	95,6—95,8
Rüböl . .	0,915—0,917	58,8—59,2	—4 bis 6°	167—179	94—105	0,0—0,8	94,5—96,3

e) Krotonöl und Rizinusöl.

Wegen ihrer medizinischen Bedeutung und ihrer eigenartigen chemischen Zusammensetzung seien erwähnt das Krotonöl und das Rizinusöl.

Das Krotonöl wird erhalten aus den Samen von Croton tiglium, einem zu den Euphorbiaceen gehörenden Baume, der in Ostindien und auf den Molukken einheimisch ist. Das Öl hat einen unangenehmen Geruch und Geschmack und wirkt als starkes Abführmittel. Im Gegensatz zu Rizinusöl löst es sich ziemlich leicht in Alkohol und in jedem Verhältnis in Petroläther.

Spez. Gewicht bei 15°	0,937—0,942	Jodzahl	102—109
Brechungsexponent im Butterrefraktometer bei 40°	68	Reichert-Meisslzahl	12,1—13,6
Erstarrungspunkt	—7°	Hehnerzahl	88,9—89,2
Verseifungszahl	193—215		

Das Öl zeichnet sich hiernach durch einen Gehalt an flüchtigen Fettsäuren und eine hohe Jodzahl aus. Als erstere sind nachgewiesen Ameisensäure, Essigsäure und Valeriansäure (s. S. 41). Von festen Säuren Stearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure und Laurinsäure, von ungesättigten Säuren Tiglinsäure, angeblich auch Ölsäure. Das purgierende Prinzip ist noch nicht genau bekannt. Es scheint eine leicht verharzende Ölsäure zu sein. Ob diese gleichzeitig die Substanz ist, welcher das Krotonöl seine entzündungserregende Eigenschaft verdankt, ist noch näher festzustellen. Krotonöl dreht rechts.

Das Rizinusöl stammt ebenfalls aus dem Samen einer Euphorbiacee, dem ursprünglich im südlichen Asien einheimischen Ricinus communis. Die Konstanten sind:

Spez. Gewicht bei 15°	0,959—0,968	Verseifungszahl	177—186
Brechungsexponent im Butterrefraktometer bei 40°	65,5	Jodzahl	81—90
		Reichert-Meisslzahl	1,1
Erstarrungspunkt	— 10 bis — 12°		

Das Öl ist besonders dickflüssig und dreht stark rechts. Es ist ausgezeichnet durch sein hohes spezifisches Gewicht und seine Unlöslichkeit in Petroleumkohlenwasserstoffen. Es besteht aus Triglyzeriden der Rizinolsäure, $C_{18}H_{34}O_3$ und der ihr isomeren Isorizinolsäure.

$$CH_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot CH(OH) \cdot CH : CH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$$

Rizinolsäure.

Es enthält ferner geringe Mengen Stearinsäure und bis 1% Dioxystearinsäure, vermutlich auch noch stärker ungesättigte Säuren. Der Gehalt an Oxysäuren bedingt die sehr hohe Azetylzahl von etwa 150. An höheren Alkoholen enthält es 0,3—0,4%.

7. Kapitel.

Physiologie des Fettes. 1. Bildung des Fettes in der Pflanze und im Tier aus Kohlehydraten. 2. Übergang von Nahrungsfett in das Fettgewebe und die Organe von Tieren. Bildung von Fett aus Eiweiß? 3. Vergleich des Fettes normal ernährter Tiere mit der Beschaffenheit ihrer Nahrung. 4. Fermentative Spaltung der Fette im Darmkanal, ihre Bedeutung für die Aufnahme des Fettes durch das Darmepithel. Synthese der Fette aus Fettsäuren in der Darmschleimhaut. 5. Aufnahme des Fettes durch andere tierische und pflanzliche Zellen. 6. Der Abbau der Fette im Organismus.

Physiologie des Fettes.

1. Bildung des Fettes in der Pflanze und im Tier aus Kohlehydraten.

Bei der Beschreibung der Fette haben wir gesehen, daß Pflanzenfette, welche in größerer Menge technisch gewonnen werden, aus Samen und Früchten herstammen. Die Samen können 50—60 % ihrer Substanz an Fett enthalten. Das Fett ist hier als Reservematerial angehäuft und findet bei der Entwickelung des Embryo unter Mitwirkung von Fermenten und stickstoffhaltigen Substanzen seine Verwendung zum Aufbau der Pflanze.

Seltener findet sich Fett in ansehnlicheren Mengen als Reservematerial in den unterirdischen Teilen der Pflanze, in unterirdischen Stämmen, Wurzeln, Knollen oder Zwiebeln. Auch beobachtet man, daß in manchen Bäumen (Linde, Birke, Kiefer) während der Winterruhe sich Fett bildet, das dann mit dem Frühjahr wieder verschwindet. Kleine Mengen von Fett findet man aber wohl in jeder lebensfähigen Zelle. Da, wo sich das Fett als Reservestoff in größeren Mengen anhäuft, kann man vielfach nachweisen, daß es sich auf Kosten vorher vorhandener Kohlehydrate gebildet hat, und auch, wo es mit eintretendem Verbrauch verschwindet, soll nach Angabe der Botaniker eine Rückverwandlung in Kohlehydrate erfolgen.

Auf diese Beziehung zwischen Fett und Kohlehydraten werden wir nach Besprechung der letzteren noch einmal zurückkommen. Hier handelt es sich für uns nur darum zu betonen, daß in der Pflanze Fett mit Sicherheit aus Kohlehydraten entsteht, vielleicht sogar ausschließlich. Denn eine Bildung ähnlich der der Kohlehydrate durch Assimilation von Kohlensäure in den Chloroplasten wäre zwar

immerhin denkbar, ist aber bisher nicht nachgewiesen. Man findet Öl in grünen Blättern, doch konnte man auch hier seine Entstehung aus Kohlehydraten mehr als wahrscheinlich machen[1]).

Die Fähigkeit, Fette aus Kohlehydraten zu bilden, besitzt auch das Tier[2]).

Dies wurde an verschiedenen Tierarten (Schweinen, Hunden, Gänsen) durch Fütterungsversuche festgestellt. Die Tiere erhielten nach vorangegangenem Hunger oder nach einer unzureichenden Fütterung mit Eiweiß, durch welche der Fettbestand auf ein Minimum herabgedrückt worden war, eine Nahrung, die möglichst fettarm war und die notwendigen Mengen von Eiweiß neben überreichlichen Mengen von Kohlehydraten enthielt. Es sammelten sich hierbei Mengen von Fett im Körper an, die nicht von der kleinen, in der Nahrung enthaltenen Menge Fett herstammen konnten. Solche Mastversuche wurden schon 1844 von Persoz an Gänsen bei Fütterung mit Mais angestellt. Auf sie stützte sich Liebig, als er die Bildung von Fett aus Kohlehydraten vertrat. Später waren es besonders Mastversuche an Schweinen und Gänsen, in denen die Bildung von Fett aus Kohlehydraten bewiesen wurden. In einem Versuche von Weiske und Wildt[3]) erhielt z. B. ein Schwein bei Fütterung mit Kleie und Kartoffeln in 192 Tagen 14,3 Kilo Eiweiß, 0,57 Kilo Fett, 142,3 g Kohlehydrate. Im Körper zurückgehalten wurden 1,2 Kilo Eiweiß, 13,1 Kilo wurden zersetzt. Unter dem Einfluß dieser Nahrung waren aber, wie sich aus dem Vergleich mit dem Fettgehalt von 2 Schweinen, die mit dem Versuchstier vor Beginn des Versuches gehungert hatten, ergab, 6,14 Kilo Fett im Körper abgelagert worden. 5,57 Kilo Fett mußten also entweder aus den zersetzten 13,1 Kilo Eiweiß oder aus den Kohlehydraten entstanden sein. Ersteres ist aber nicht anzunehmen, da, wie wir noch kurz erwähnen werden, eine Fettbildung aus Eiweiß bisher überhaupt noch nicht erwiesen ist. Auf keinen Fall kann sie so beträchtlich sein, um die Entstehung so großer Fettmengen zu erklären. Es bleibt also nichts anderes übrig als anzunehmen, daß die Kohlehydrate das Material waren, aus dem sich das Fett bildete.

2. Übergang von Nahrungsfett in das Fettgewebe und die Organe von Tieren.

Neben der Fähigkeit, Fett aus Kohlehydraten zu bilden, besitzt der Organismus der Tiere in hohem Maße die Fähigkeit, das Fett der Nahrung zu speichern. Er besitzt in dem Fettgewebe, das sich unter der Haut um und zwischen dem Muskelgewebe, sowie in den Falten des Peritoneums befindet, und auch im Knochenmark Organe, in denen große Mengen von Fett angesammelt werden können. Ist

---

[1]) Vgl. z. B. Paul Fleißig, Über die physiolog. Bedeutung der ölartigen Einschlüsse in der Vaucheria. Inaug.-Diss. Basel 1900.

[2]) J. Munk, Virchows Archiv **101**, 91. B. Schulze, Über Fettbildung im Tiere. Inaug.-Diss. Tübingen 1881. Daselbst auch Literatur.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **10**, 1.

die Nahrung, die dem Körper zugeführt wird, eine unzureichende, so verschwindet aus ihnen das Fett, ist sie mehr als ausreichend für die augenblicklichen Bedürfnisse des Organismus, so wird von den Bestandteilen der Nahrung in erster Linie das Fett eingespart. Wie in der Pflanze kann also auch im Tier das Fett als „Reservestoff“ wirken.

Der Beweis hierfür läßt sich in der schlagendsten Weise auf geradem Wege erbringen. Hat man durch Hunger oder unzureichende Ernährung das Tier gezwungen, das in den Depots gelegene Fett zu verbrauchen, so lassen sich diese leicht mit verschiedenen Fetten füllen.

Nachdem schon Radziejewski[1]) im Laboratorium von W. Kühne gezeigt hatte, daß Rüböl und selbst gefütterte Erukasäure als Fett im Fettgewebe abgelagert wird, fütterte Lebedeff[2]) im Laboratorium von E. Salkowski einen stark abgemagerten Hund mit Leinöl, einen anderen Hund mit Hammelfett und konnte zeigen, daß bei dem einen ein dem gefütterten Leinöl sehr ähnliches Öl, bei dem anderen ein mit Hammeltalg fast identisches Fett im Fettgewebe abgelagert worden war.

Der Rübölversuch wurde von J. Munk[3]) wiederholt. Das abgelagerte Fett war ein Öl, das nur etwa 12,5 % feste Fettsäuren enthielt, während normales Hundefett mehr oder weniger fest ist und in dem von Munk untersuchten Fall etwa 28,8 % feste Fettsäuren enthielt. J. Munk versuchte auch ebenso wie vor ihm Radziejewski die für das Rüböl so charakteristische Erukasäure nachzuweisen. Es gelang auch ihm dies nicht vollkommen, wenn er selbst es auch für unzweifelhaft hielt, daß die von ihm isolierte Säure wesentlich aus Erukasäure bestand.

Das, was Radziejewski und Munk mit dem Nachweis der Erukasäure erstrebten, nämlich die Charakterisierung des Fettes, läßt sich in einfachster Weise durch Fütterung mit Sesamöl erreichen. Sesamöl gibt, wie oben erwähnt, die sehr charakteristische Baudouinsche Reaktion. Diese Reaktion zeigt nach Beobachtungen von F. Röhmann[4]) in der ausgesprochensten Weise auch das Fett eines Hundes oder einer Gans, die man nach vorherigem Hungern unter Beigabe von Sesamöl gefüttert hat. Das abgelagerte Fett ist mehr oder weniger flüssig.

Auch durch die Veränderungen, welche Schmelzpunkt und Jodzahl des Fettes im Fettgewebe in Abhängigkeit von der Art des gefütterten Fettes erfahren, läßt sich die Ablagerung des Nahrungsfettes vor Augen führen. Es seien nach Versuchen, die G. Rosenfeld an Hunden anstellte, die folgenden Zahlen angeführt:

---

1) Virchows Arch. **43**, 268 (1868).
2) Centralbl. f. med. Wiss. 1882, S. 129. Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 11.
3) Virchows Archiv **95**, 415 (1884).
4) Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 128 (1904). Albert Einecke, Über Beziehungen zwischen Nahrungsfett, Körperfett und Milchfett. Inaug.-Diss., Breslau 1903.

	Schmelzpunkt der Fettsäuren im Fett vom		Jodzahl im Fett vom	
	Futter	Fettgewebe	Futter	Fettgewebe
Kohlehydrate	—	35—36	—	63—66
Hammeltalg	46—51	46—48	34—46	47
Kokosbutter	23—28	27,5—29,5	8,6	27,7

Es hatte sich also die Beschaffenheit des abgelagerten Fettes im Sinne des gefütterten Fettes geändert.

Bei säugenden Tieren geht das Fett der Nahrung auch in die Milch über. Fütterung mit Leinöl oder Kokosbutter ändert die Jodzahl im Sinne des gefütterten Fettes[1]). Nach Fütterung mit Sesamöl zeigt die Milch der betreffenden Kühe die Sesamreaktion.

Auch in andere Organe kann gefüttertes Fett eindringen, wie das Beispiel der Bürzeldrüse lehrt. Nach Fütterung mit Sesamöl ließ sich in der Drüse und ihrem Sekret mittelst der Baudouinschen Reaktion Sesamöl nachweisen.

Wenn nun auch die Fette der Nahrung in den Geweben des Körpers abgelagert werden, so können sie doch auf dem Wege zu den Ablagerungsstätten gewisse Veränderungen erfahren.

Das kann schon der Fall sein während der Resorption, indem aus einem Gemisch der verschiedenen Glyzeride die leichter schmelzenden schneller resorbiert werden. Arnschink[2]) z. B. fand, daß von Tristearin nur 9—14 %, von Hammeltalg 92,5 %, von Schweinefett 97 % resorbiert wurden. Im Vergleich hierzu ist es bemerkenswert, daß selbst ein Fettgemisch, dessen Schmelzpunkt höher liegt als die Temperatur des Körpers, z. B. das Fettsäuregemisch aus Hammeltalg mit einem Schmelzpunkt von über 50° noch verhältnismäßig gut resorbiert wird[3]).

Eine ähnliche Veränderung könnte auch nach der Resorption eintreten, wenn die einen Glyzeride schneller als die anderen assimiliert und verbrannt werden. Es muß auffallen, daß die Fette der großen Pflanzenfresser verhältnismäßig arm an Ölsäure sind. Ihre Nahrung ist sehr fettarm, aber reich an Kohlehydraten. Man darf vielleicht annehmen, daß in ihrem Stoffwechsel ein gewisser Mangel an Ölsäure herrscht, und daß von den aus Kohlehydraten gebildeten Fettsäuren die Ölsäure in verhältnismäßig größerer Menge verbrannt wird als die Palmitin- und Stearinsäure.

Andererseits sehen wir mit einer gewissen Verwunderung, wie selbst die stärker ungesättigten Säuren trotz ihrer leichten Oxydierbarkeit durch die Zellen des Darmkanals hindurchtreten, um vom Blutstrom zum Fettgewebe getragen werden. Daß nach Fütterung von Rüböl Erukasäure im abgelagerten Fette vorhanden sein soll, wurde bereits erwähnt. „Unverfälschtes nordamerikanisches Schweine-

---

[1]) Thiemich, Monatshefte f. Geburtsh. und Gynäkol. **9**, 504 (1899). Fr. Falcke, Jahresber. f. Tierchem. **29**, 254 (1899).

[2]) Zeitschr. f. Biol. **26**, 434.

[3]) J. Munk. Virchows Archiv **80**, 10 (1880), **95**, 407 (1884). J. Munk-A. Rosenstein, Virchows Archiv **123**, 230 (1891).

schmalz“ enthält nach Lewkowitsch eine Jodzahl von 115,5 für die flüssigen Fettsäuren. War es wirklich unverfälscht, so würde dies einen Übergang von Säuren der Linol- und Linolensäurereihe in das Hautfett andeuten, worauf auch die oben angeführten Versuche von Lebedeff hinweisen. Nachgewiesen wurde ein solcher bei Ferkeln, die mit Leinöl gefüttert worden waren. Ihr Fett zeigte eine Jodzahl von 109,2; es wurde aus ihm Sativinsäure durch Oxydation erhalten[1]). Fahrnsteiner fand Linolensäure in der Butter von Kühen, die mit den Preßkuchen der Baumwollensamen gefüttert wurden u. a.[2]). Auch jodierte und bromierte Fette werden resorbiert und im Fettgewebe abgelagert; sie gelangen auch in die Milch[3]).

Durch die angeführten Versuche ist mit völliger Sicherheit bewiesen, daß der Tierkörper die Glyzeride der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure aus Kohlehydraten zu bilden vermag, und daß die von den verschiedensten Pflanzen und Tieren herstammenden Fette im Tierkörper abgelagert werden können.

Eine weitere Frage bleibt noch zu beantworten: Ob Fett auch aus Eiweiß entsteht. Sie wurde lange Zeit bejaht. Die Beweise, die für eine Bildung von Fett aus Eiweiß angeführt werden, sind aber mit so guten Gründen von E. Pflüger[4]) angefochten worden, daß man z. Z. nicht mit Sicherheit sagen kann, ob jemals im Organismus Fett auf diese Weise entsteht. Nach E. Pflüger sind wir nirgends gezwungen, eine solche anzunehmen. Voit und seine Schüler halten allerdings auch heute noch daran fest, daß sich Fett aus Eiweiß bildet. Die Möglichkeit einer Entstehung von Fett aus Eiweiß ist auch durchaus nicht ausgeschlossen. Wir werden später erfahren, daß sich aus Eiweiß Kohlehydrate bilden können, und da, wie wir oben sahen, Fett aus Kohlehydraten entstehen kann, so ist es immerhin denkbar, daß unter bestimmten Bedingungen auch eine Fettbildung aus Eiweiß über Kohlehydrate erfolgt. Von dem Fette, das wir in den Fettdepots finden, dürfen wir aber trotzdem — wir können dreist sagen — mit Sicherheit annehmen, daß es stets aus den Kohlehydraten oder dem Fett der Nahrung herstammt.

3. Vergleich des Fettes normal ernährter Tiere mit der Beschaffenheit ihrer Nahrung.

Es wäre nun weiter zu prüfen, ob sich auch bei den in natürlicher Weise ernährten Tieren ein Einfluß der Beschaffenheit der Nahrung erkennen läßt, und ob dieser in Übereinstimmung steht mit den experimentellen Erfahrungen. Einige Anhaltspunkte zur Beantwortung dieser Frage geben uns Zahlen der folgenden Tabelle.

---

[1]) V. Henriques und C. Hansen, Jahresber. f. Tierchem. **29** (1899), 68.
[2]) Baumert u. Falcke, C. f. Agriculturchem. 1899, S. 452.
[3]) H. Winternitz, Deutsche med. Wochenschr. **23**, 477, Maly **33** (1903), W. Caspari, Arch. f. Physiol., Suppl. 1899, 267. B. Bendix, Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 222.
[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **51**, 229 (1892).

Mittelwerte der Konstanten einer Anzahl von Tier-Fetten [1]).

Fett	Spezifisches Gewicht bei + 15° C		Schmelzpunkt		Erstarrungspunkt		Jodzahl		Verseifungszahl		Hehnersche Zahl	Reichertsche Zahl	Azetylzahl	Säurezahl	
	des Fetts	der Fettsäuren	des Fetts ° C	der Fettsäuren ° C	des Fetts ° C	der Fettsäuren ° C	des Fetts	der Fettsäuren	des Fetts	der Fettsäuren				frisch	alt
Elch	0,9625	0,9584	49—52	53—55	37—38	48--50	35,0	27,8	195,1	201,4	—	0,78	16,2	0,87	3,3 (2 Jahre alt)
Edelhirsch	0,9670	0,9685	51—52	50 - 52	39—40	46—48	25,7	23,6	199,9	201,3	—	1,66	16,4	3,50	5,9 (1 Jahr alt)
Damhirsch	0,9615	0,9524	52—53	50—53	40	47—48	26,4	28,2	195,6	201,4	—	1,70	18,4	2,90	5,3 (1 Jahr alt)
Gemse	0,9697	0,9546	54—56	57—58	42—43	51—52	25,0	24,4	203,3	206,5	—	1,80	7,5	3,20	—
Reh	0,9659	0,9622	52—54	62—64	39—41	49—50	32,1	27,9	199,0	200,5	95,8	0,99	12,0	1,74	3,3 (einige Monate alt)
Wildschwein	0,9424	0,9333	40—44	39—40	22—23	32,5—33,5	76,6	81,2	195,1	203,6	—	0,68	29,3	2,60	4,5 (1½ Jahre alt)
Hund	0,9229	0,9278	37,5—40	39—40,5	21—23	34,5—35,5	58,5	50,15	195,4	199,15	95,6	0,57	10,9	1,79	3 (2 Jahre alt)
Fuchs	0,9412	0,9492	35 - 40	41—43	24—26	36 - 37	79,7	65,4	191,7	205,7	—	1,30	43,1	5,90	15,9 (2 Jahre alt)
Dachs	0,9226	0,9230	30—35	34—36	17—19	28—30	71,3	73,0	193,1	193,7	96,0	0,36	13,1	5,30	7,2 (1½ Jahre alt)
Hauskatze	0,9304	0,9251	39—40	40—41	24—26	35 - 36	54,5	54,8	190,7	—	96,0	0,90	10,0	2,30	25,6 (1 Jahr alt)
Wildkatze	0,9304	0,9366	37—38	40 - 41	26—27	36—37	57,8	58,8	199,9	203,8	—	2,5	19,5	9,30	—
Edelmarder	0,9345	—	33—40	39 - 43	24—27	35—37	70,2	53,0	204,0	—	93,6	1,10	—	12,65	—
Iltis	—	—	—	34 - 40	—	26—27	62,8	60,6	—	—	—	—	—	—	—
Hase	0,9349	0,9361	35—40	44 - 47	17—23	36—40	102,2	93,3	200,9	209,0	95,2	1,59	34,8	2,73	8 (6 Monate alt)
Zahmes Kaninchen	0,9342	0,9264	40—42	44 - 46	22—24	37—39	69,6	64,4	202,6	218,1	—	2,80	31,0	6,20	—
Wildes Kaninchen	0,9393	0,9426	35—38	39 - 41	17—22	35—36	99,8	101,1	199,3	209,5	—	0,70	41,7	7,20	—
Hausgans	0,9274	0,9257	32—34	38—40	18—20	31—32	67,6	65,3	193,1	202,4	—	0,98	27,0	0,59	—
Wildgans	—	—	—	34—40	—	33—34	99,6	—	—	—	—	—	—	—	—
— in 2jähr. Gefangenschaft	0,9158	0,9251	—	36—38	18—20	32	67,0	65,1	196,0	196,4	—	—	41,6	0,86	—
Hausente	—	—	36—39	—	22—24	—	58,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Wildente	—	—	—	36—40	15—20	30—31	84,6	—	198,5	—	—	1,30	—	1,50	—
Haushuhn	0,9241	0,9283	33—40	38—40	21—27	32—34	66,7	64,6	193,5	200,8	—	1,00	45,2	1,20	2,3 (einige Monate alt)
Truthahn	0,9220	0,9385	—	38—39	—	31—32	81,15	70,7	200,5	210,1	—	—	—	4,00	—
Auerhahn	0,9296	0,9374	—	30—33	—	25—28	121,1	120,0	201,6	199,3	—	2,10	45,3	5,90	—
Taube	—	—	—	38—39	—	33—34	82,3	—	—	—	—	—	—	—	—
Staar	—	—	30—35	38—39	15—18	30—31	83,7	79,4	209,2	—	—	—	—	—	—

[1]) C. Amthor und J. Zink. Benedikt-Ulzer, III. Aufl. S. 427.

Beim Omnivoren und manchen unserer Haustiere wechselt die Beschaffenheit des Fettes entsprechend der Mannigfaltigkeit ihrer Nahrung. Es gibt keine für den Menschen, das Schwein, den Hund, die Gans oder Ente charakteristischen Fette.

Das Hausschwein z. B. wird mit einer Nahrung aufgezogen, die neben reichlichen Mengen von Kohlehydraten auch nicht unbeträchtliche Mengen von Fett enthält. Seine Jodzahl schwankt für gewöhnlich zwischen 50 und 77, also innerhalb ziemlich weiter Grenzen (s. auch S. 84). Für die Verwertung in der Küche des Menschen soll das Schweinefett nicht weich und ölig sein, sondern eine gewisse Härte besitzen. Dies erreicht der Viehzüchter, indem er dem Schwein in der Mästungsperiode ein an Kohlehydraten reiches Futter gibt.

Das Fett des Wildschweines besitzt eine verhältnismäßig hohe Jodzahl. Es erklärt sich dies dadurch, daß das Wildschwein in seiner Nahrung neben Kohlehydraten Fette mit hohem Ölsäuregehalt findet. Das Bucheckernöl hat eine Jodzahl von 111—120. Das Eicheckernöl eine solche von 100.

Die Pflanzenfresser, die vorwiegend von Gramineen leben, haben, wie bereits erwähnt, ein hartes, ölsaurearmes Fett. Dies beruht wohl weniger auf der Beschaffenheit des in der Nahrung enthaltenen Fettes — die äußerliche Beschaffenheit und Härte des Ätherextraktes kann wegen der Anwesenheit von Wachs u. a. hierfür nicht beweisend sein — als auf der Fettarmut und dem Kohlehydrat-Reichtum der Nahrung.

Bei einem anderen Pflanzenfresser, dem Pferde, ist das Fett ölig und hat eine hohe Jodzahl. Das Fett seiner Nahrung, das Öl des Hafers, soll dem Rüböl sehr ähnlich sein.

Der Einfluß der Nahrung zeigt sich auch bei Gänsen. Das Fett der „Stoppelgänse“ ist ölig. Werden die Gänse aber mit einer an Kohlehydraten reichen Nahrung gemästet, so wird es fest.

Weiter vergleiche man die Zahlen für das Fett des zahmen Kaninchens mit denen für das wilde Kaninchen und dem Hasen.

Zu besonders interessanten Ergebnissen führt die Untersuchung des Fettes der im Wasser lebenden Tiere und ihrer „Verzehrer“. Die Fette dieser Tiere sind alle reich an ungesättigten Fettsäuren und zeigen besonders hohe Jodzahlen. Als Beispiele seien nur die folgenden Zahlen angeführt s. S. 87.

Von den aufgeführten Fetten werden der Robben-, Walfisch- und Delphintran aus dem Fettgewebe gewonnen, das Öl von Menhaden, Sardine und Lachs aus dem ganzen Fisch. Die Analysen beziehen sich auf Handelsprodukte, die nach der Art ihrer Gewinnung wohl wesentlich nur aus dem flüssigen Anteil des Gesamtfettes bestehen. Das Fett der Schildkröte und des Karpfens[1]), die im Laboratorium gewonnen wurden und das Gesamtfett enthielten, waren fest (Schmelzpunkt 23—27 bezw. 25,6).

Hohe Jodzahlen zeigen außer den in der Tabelle angeführten Fischfetten auch das Fett vom Stichling, Hering, Weißfisch, Stör,

---

[1]) E. Zdarek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 460 (1903).

	Spezifisches Gewicht	Brechungsexponent im Butterrefraktometer bei 40°	Schmelzpunkt	Erstarrungspunkt	Verseifungszahl	Jodzahl	Reichert-Meissl-zahl	Hehnerzahl	Azetylzahl
Robben- und Seehundstran .	0,925—0,926	64	—	— 2 bis 3°	189—196	129—152	0,07—2,2	92,8—95,4	—
Walfischtran	0,917—0,930	56	—	—	188—194	110—136	0,08—0,11	93,5	—
Delphintran	0,926	—	—	—	197—203	99—126	0,31	93,1	—
Menhadenöl [1])	0,931	71	—	— 4°	188—193	139—172	0,26	—	—
Sardinenöl	0,933	—	—	—	189—194	100—193	—	94,5—95,9	—
Lachsöl	—	—	—	—	183	161	0,55	95,0	—
Fett von Zyprinus karpio . .	—	—	25°	+ 8,8°	202	84,3	2,1	—	12,9 [3])
Schildkrötenfett [2])	—	—	23—27°	+ 10°	209	112	4,6	—	8,7 [3])

[1]) Amerikanisches Fischöl aus dem Fleisch von Alosa Menhaden und Brevoortia tyrannus.
[2]) Von Thalassochelys corticata.
[3]) Geringe Mengen von Cholesterin.

Sprotte u. a. Über die Zusammensetzung der verschiedenen Fette ist sonst nur wenig bekannt. Sie enthalten Glyzeride der festen gesättigten Fettsäuren (Palmitinsäure) und ungesättigte Fettsäuren, die zum Teil der Ölsäurereihe angehören (s. S. 45), zum Teil bei der Hexabromidprobe einen reichlichen Niederschlag geben, also auch Säuren der Linol- und Linolensäurereihe zu enthalten scheinen.

Die Fette der Tiere, die von diesen Seetieren leben, zeigen ebenfalls hohe Jodzahlen. Die Jodzahl vom Fett des Eisbären wurde zu 147 gefunden; dieses Fett „trocknet". Das Fett des braunen Bären hat dagegen nur die Jodzahl 81—98[1]). Das Fett der von Fischen lebenden Wildente hat eine Jodzahl von 84,8, das der Hausente eine solche von 58,5. Dies sind weitere Beispiele dafür, daß nicht die Gattung eines Tieres, sondern wesentlich nur die Art der Ernährung für die Beschaffenheit seines Fettes bestimmend ist.

Daß dieser Satz auch für die im Wasser lebenden Tiere gilt, wurde von G. Rosenfeld[2]) bewiesen. Füttert man Fische — Goldfische, Karpfen — mit einem Fett, das eine niedrige Jodzahl hat, z. B. Hammelfett oder Kokosbutter, so sinkt auch die Jodzahl des Körperfettes der gefütterten Fische. Dasselbe ist der Fall, wenn man die Fische mit Kohlehydraten füttert. Auch die Fische bilden Fett aus Kohlehydraten, und zwar ebenso wie die Säugetiere und Vögel ein ölsäurearmes Fett. Weiterhin verglich G. Rosenfeld das Fett der im Wasser lebenden Tiere mit dem Fett ihrer gewöhnlichen Nahrung. Der Potwal lebt von 2 Flügelschnecken (Klione borealis und Limazina arktika), sowie von Thysanopoda inermis. Limazina arktika enthielt in der Trockensubstanz etwa 7,3 % Fett mit einer Jodzahl von 168, eine Zahl, die noch etwas höher ist als die des Walfischtrans.

Andere Beispiele sind die folgenden

Verzehrer	Fett	Jodzahl	Verzehrter	Fett	Jodzahl
Kottus skorpio	13 %	118	Karzinas maenas	4,9 %	142
Homarus vulg.	6,9 %	97,8	Pleuronektes	9,8 %	107
Ammodytes lanz.	13 %	124	Ammodytes lob.	24 %	125
Rhombus max.	13 %	134			

Rosenfeld geht auch auf die Frage ein, was für ein Fett die Nahrung enthält, von welcher jene Schnecken, Krebse und Fische leben. Er fand in den Kopepoden, welche direkt oder indirekt die Nahrung der Fische bilden, 12—15 % Fett mit einer Jodzahl von 102—128 (Verseifungszahl 197—211), in Echinodermen 11 % Fett mit Jodzahl 111 (Verseifungzahl 197).

Aber auch bei diesen niederen Tieren dürfen wir nicht stehen bleiben, auch von ihnen dürfen wir nicht annehmen, daß sie das Fett selbst bilden. Wir müssen noch tiefer in der Reihe der Organismen hinuntersteigen und kommen zu den chlorophyllhaltigen Bazillariazeen, Diatomeen und Peridineen als den mutmaßlichen

---

[1]) J. Lewkowitsch, Chem. Technol. u. Analyse d. Öle etc. II. 342 (1905).
[2]) Studien über das Fett der Meeresorganismen. Wiss. Meeresunters., Abt. Helgoland, N. F. **5**, 58 (1902) und Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 1.

Bildnern der Fette. Auf ihre Bedeutung als „Urnahrung des Planktons“ ist von Hensen in seinen Planktonstudien eindringlichst hingewiesen worden. Daß sie nach Art der Pflanzen Kohlensäure zu assimilieren vermögen, ist von R. S. Bergh sichergestellt worden. Sie enthalten mikroskopisch nachweisbares Fett und zwar zuweilen in sehr reichlicher Menge. In den Diatomeen des Planktons fand Rosenfeld 4,6% Fett mit einer Jodzahl von nur 61—64, und in der aus Hummerkästen gewonnenen Likmophora ein grünes, intensiv nach Fischtran riechendes Fett mit einer Jodzahl von 89. Diese Jodzahlen sind aber viel niedriger, als die im Fette der Tiere, die von jenen Bazillarizeen leben. Das Fett der Sardinen z. B., deren Magen so reichlich mit Peridineen vollgestopft ist, daß man diese als unmittelbare Nahrung der Fische betrachten kann, hat eine Jodzahl von 193. Aber mit Recht weist Rosenfeld selbst darauf hin, daß das, was er hier als Fett bezeichnet, nicht reines Fett ist, sondern ein Ätherextrakt, der noch andere in Äther lösliche Bestandteile enthält.

Es bleibt also die Aufgabe zu untersuchen, was für Fette bezw. Fettsäuren in den Bazillariazeen enthalten sind und diese mit denen der Meerestiere zu vergleichen. Eine weitere Frage wäre dann die, ob die Fette im Chloroplasten unmittelbar durch Assimilation entstehen — die hohe Jodzahl macht diese Frage besonders interessant — oder ob auch hier Kohlehydrate ihre Vorstufen sind. Auf jeden Fall besteht für die Bildung des Fettes im Wasser wie auf dem Lande insofern völlige Übereinstimmung, als die Kohlensäure der Stoff ist, aus dem sich das Fett bildet, und das Licht die Kraft, die es unter Mitwirkung des Chlorophyllträgers erzeugt. Im Wasser wie auf dem Lande geht das Fett von der Pflanze auf das Tier und von einem Tiere auf das andere über, bis es die Bedingungen für seine Zersetzung im Stoffwechsel findet.

4. Fermentative Spaltung der Fette im Darmkanal, ihre Bedeutung für die Aufnahme des Fettes durch das Darmepithel. Synthese der Fette aus Fettsäuren in der Darmschleimhaut.

Wenn auch für die chemischen Vorgänge im Organismus der Satz corpora non agunt nisi soluta eine allgemeine Gültigkeit haben soll, so stoßen wir bei den Fetten auf die Schwierigkeit, daß der Organismus nicht über Stoffe verfügt, die wir aus dem Laboratorium als Lösungsmittel der Fette kennen. Salze, Zucker, Eiweißstoffe treten in gelöstem Zustande durch die Wand des Darmkanals, wie aber die Fette? Als Seifen?

Wie bereits Claude Bernard fand, wird von der Bauchspeicheldrüse ein Saft sezerniert, der die Fähigkeit besitzt, Fette in Fettsäuren und Glyzerin zu spalten. Er verdankt diese Eigenschaft einem Enzym, das man als Steapsin bezeichnet. Die Wirkung dieses Enzyms läßt sich im Reagensglase leicht zeigen. Wir nehmen nach dem Vorschlag von R. Heidenhain etwas Milch, färben sie mit

etwas Lackmuslösung blau, setzen eine kleine Menge eines frischen Pankreasextraktes hinzu und stellen die Probe in ein Wasserbad von 30—40° C. Nicht lange wird es dauern, so färbt sich die Probe rot. Das Fett der Milch wird gespalten und die entstehenden Fettsäuren geben sich durch Rotfärbung des Lackmus kund. Die „Lipase“ des Pankreas ist also ein in Wasser lösliches Enzym. Die Wirkung eines fettspaltenden Enzyms im Darm zeigt sich weiter, wenn wir den Kot bei einem Tiere nach Genuß einer fettreichen Mahlzeit untersuchen. Ist ein Teil des Fettes nicht resorbiert worden, so enthalten die Fäzes neben geringen Mengen ungespaltenen Fettes Fettsäuren und Seifen. Als Beispiel dienen die folgenden Zahlen vom Hunde [1]).

100 g lufttrockene Fäzes enthalten

Fett und Cholesterin	freie Fettsäuren	Seifen
1,206	3,964	2,36
1,610	3,776	2,70
1,886	3,964	3,89

Die Fettsäuren, welche durch die Wirkung des Steapsins im Dünndarm entstehen, finden im Pankreassaft und im Darmsaft kohlensaure Alkalien. Man hat deswegen in der Tat bis in die neueste Zeit hinein angenommen, daß die Fette als Seifen resorbiert werden. Für das Verständnis des Resorptionsvorganges wird aber hierdurch nicht viel gewonnen, denn die Seifen bilden kolloidale Lösungen, die entweder gar nicht oder nur äußerst langsam diffundieren würden. Die Bildung größerer Mengen von Seifen ist auch deswegen sehr unwahrscheinlich, weil Seifen wegen ihrer weitgehenden hydrolytischen Spaltung sowie wegen ihrer Eigenschaft Kalk- und Magnesiasalze auszufällen schädigend auf die lebenden Gewebe wirken [2]) und im besonderen auch die Zellen der Darmschleimhaut reizen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die Epithelien des Darmkanals während der Fettresorption mit feinsten Fetttröpfchen erfüllt sind. Soll man nun annehmen, daß das Fett in gelöstem Zustande durch die oberste Schicht der Zellen — einem noch dazu in Stäbchen oder ähnlich differenzierten Saume — hindurchtritt, um dann wieder zu Tröpfchen zusammenzufließen? Oder sind vielleicht jene Tröpfchen nur Kunstprodukte, die bei der Fixierung entstanden?

Die erste Phase, welche die Vorbedingung für eine Resorption in Form feinster Tröpfchen ist, die feine Verteilung des Fettes in einer wässerigen Flüssigkeit, die Bildung einer Emulsion, läßt sich experimentell leicht erzielen [3]). Man mische Rüböl oder Olivenöl mit 9% Ölsäure und lege einen Tropfen des Gemisches auf eine 0,06%ige Lösung von Natriumkarbonat, die sich in einem großen Uhrschälchen befindet. Der Tropfen zieht sich einen Augenblick von der Flüssigkeit zurück, breitet sich wieder etwas aus, zieht sich noch einmal zurück,

---

[1]) F. Röhmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **29**, 530 (1882).
[2]) H Friedenthal, Arch. f. Physiol. 1901, S. 145.
[3]) E. Brücke, Über die Bed. d. teilw. Zerleg. d. Fette im Dünndarm. Wien. Ak. 1870, Bd. 61, II. S. 362; S. Gad, Arch. f. Physiol. 1878, 181. W. Löwenthal, Arch. f. Physiol. 1897, S. 258.

breitet sich wieder aus, sein Rand wird unregelmäßig, Fortsätze strömen hervor, die sich verästeln, immer feiner werden und in feinste Tropfen zerfallen, so daß die Flüssigkeit schließlich mit einer weißen Masse erfüllt ist. Mit dem Mikroskop erkennt man, daß das Fett noch allerfeinste Tröpfchen bildet. Der Vorgang ist ein rein physikalischer und bedingt durch die Verhältnisse der Oberflächenspannung.

Nun, Fettsäuren entstehen, wie wir soeben sahen, im Darmkanal durch die Wirkung des Steapsins. Das Alkali liefert der Pankreas- und Darmsaft. Die Möglichkeit der Entstehung einer Emulsion ist also im Darmkanal vorhanden. Wenn man eine solche im Darme nach Fettfütterung nicht fand, so beruht dies vermutlich nur darauf, daß die Emulsion, in dem Maße als sie entsteht, aufgesaugt werden kann und daß die gebildete Emulsion in der Zeit, die bis zur Eröffnung des Darmes verstrich, tatsächlich aufgesaugt wurde.

Die Aufsaugung der Fette im Darm wird ganz außerordentlich begünstigt durch die Galle[1]). Ihre Wirkung liegt nach verschiedenen Richtungen hin. Sie beschleunigt die Wirkung des Steapsins wohl dadurch, daß sie das eine der Reaktionsprodukte, die Seife, durch Auflösung — Verdünnung — aus dem Wirkungsbereich des Fermentes entfernt. Sie ermöglicht, wie Gad gezeigt hat, durch das Lösungsvermögen für Seifen, das Zustandekommen einer Emulsion unter Bedingungen, unter denen sie bei Abwesenheit von Galle nur mehr oder wenig unvollkommen eintreten würde. Sie befördert vermutlich auch den Eintritt des Fettes in die Zellen des Darmepithels. Alle diese Wirkungen der Galle beruhen wohl auf der gleichen Ursache, auf der Fähigkeit, die Oberflächenspannung von Kolloiden in einer noch genauer festzustellenden Weise zu beeinflussen.

Die Bildung einer feinen Emulsion und die Erzeugung einer bestimmten Oberflächenspannung auf der Oberfläche des Darms sind aber offenbar nicht die einzigen Bedingungen für die Aufnahme eines unlöslichen Stoffes durch die Zellen des Darmkanals. Die Fettsäuren und ihre Salze sind in ihren Lösungen in bestimmter Weise elektrolytisch und hydrolytisch dissoziiert. Denken wir uns die Seifen aus der Fettemulsion fort, oder durch die Salze anderer, stärkerer oder schwächerer Säuren ersetzt, so würden hierdurch vielleicht Reize für die Epithelien fortfallen oder entstehen, welche eine Aufnahme der Emulsion unmöglich machen. Denn nicht nur von der mechanischen Beschaffenheit der Emulsion, auch von der Funktion der Zelle wird es abhängen, ob ein Teilchen in sie eindringt oder nicht und diese könnte durch Seifen in ganz bestimmter Weise beeinflußt werden.

Es sind eben eine ganze Reihe von Bedingungen zu erfüllen, damit ein nicht gelöster Stoff von den Darmzellen aufgenommen

---

[1]) Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 1, **88**, 299, 431 (1901). G. Quincke, Arch. f. d. ges. Physiol. **19**, 129 (1879). O. v. Fürth u. J. Schütz, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **9**, 28 (1906), **10**, 462 (1907). Nencki, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 375 (1886). G. Rossi, Centralbl. f. Physiol. **21**, 811 (1907).

wird. Die feine Verteilung allein, die Emulgierbarkeit, auch wenn es sich äußerlich um einen fettähnlichen Stoff handelt, genügt hierzu nicht. Einen Beweis hierfür bilden u. a. Versuche von V. Henriques und C. Hansen[1]), wo aus einer Emulsion von Fett und Paraffin nur ersteres resorbiert wurde.

Das Fett selbst spielt beim Resorptionsvorgange eine passive Rolle. Denn wir sahen bereits, daß so empfindliche Fette wie das Leinöl im Fettgewebe abgelagert werden und daß die Halogenfette zum Teil unverändert die Darmwand durchdringen u. a.

Der Chylus, d. h. die Flüssigkeit jenes großen Lymphstranges, des Ductus thoracicus, mit der das Fett in die Blutbahn gelangt, wird nach Fütterung mit Fett milchweiß, während er im Hunger eine fast klare Flüssigkeit bildet und enthält das resorbierte Fett in Form eines äußerst feinen, ultramikroskopischen Fettstaubes[2]), der aus dem gefütterten Neutralfett und nur geringen Mengen von freien Fettsäuren und Seifen besteht[3]).

Nur in einer Beziehung kann die Fettemulsion auf dem Wege zum Chylus eine chemische Veränderung erleiden, nämlich in bezug auf das Mengenverhältnis zwischen Neutralfett und der Summe von Fettsäuren und Seifen. Der Darm besitzt, wie Radziejewski[4]) und besonders[5]) J. Munk gezeigt haben, die Fähigkeit, Fettsäuren in Fette überzuführen.

Füttert man ein Tier mit Fettsäuren (oder Seifen), so enthält der Chylus diese nicht etwa in Form von Seifen, er enthält vielmehr Fette, Fettsäuren und Seifen in ähnlicher Menge, wie nach Fütterung mit Fett. Es enthielt z. B. eine bestimmte Menge

Chylus nach Fütterung von Fettsäuren

	aus Schweinefett			aus Ölsäure	
Neutralfett	0,869	2,094 u. 0,238 g Cholesterin		0,917	1,319
freie Fettsäuren	0,141	0,415		0,026	0,159
Fettsäuren als Seifen	0,154	0,175		0,227	1,156

Später fand Minkowski[6]) auch beim Menschen, daß Erukasäure nach der Resorption in Eruzin übergeht.

Die Synthese der Fette aus Fettsäuren versuchte C. A. Ewald[7]) mit Extrakten der Darmschleimhaut zu erzielen. Die Versuche bedürfen der Nachprüfung. Ganz aussichtslos wären sie nicht, wenn es richtig ist, daß man mit Hilfe der Lipase des Rizinussamens Olein aus Glyzerin und Ölsäure aufzubauen imstande ist[8]).

---

1) Centralbl. f. Physiol. **14**, 313 (1900), s. auch J. Munk, Virchows Archiv **123**, 491 (1891) u. Radziejewski ebenda **43**, 268 (1868).

2) A. Neumann, Centralbl. f. Physiol. **21**, 102 (1907). F. Oshima, Centralbl. f. Physiol. **21**, 297 (1907).

3) J. Munk-A. Rosenstein, Virchows Archiv **123**, 891; F. Erben, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 436 (1900).

4) Virchows Archiv **43**, 268 (1868), **56**, 211 (1872).

5) Virchows Archiv **80**, 101 (1880). P. v. Walther, Arch. f. Physiol. 1890, S. 329.

6) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 373 (1886). J. Munk, Virchows Archiv **123**, 263 (1891).

7) Arch. f. Physiol. 1883, S. 302.

8) Taylor, Centralbl. f. Physiol. **18** (1904), 524.

Wir haben es hier also mit einer interessanten biologischen Synthese zu tun, mit der Bildung von Fett aus Fettsäuren und Glyzerin in der Schleimhaut des Dünndarms.

Den Umfang, in welchem die Fettspaltung durch das Steapsin bei der gewöhnlichen Fettverdauung im Darmkanal erfolgt, kennen wir nicht. Wir dürfen aber vermuten, daß auch bei einer normalen Fettverdauung immer ein Teil der Fettsäuren in Fett zurückverwandelt wird, ja wir können sogar in dieser Synthese einen Regulationsmechanismus sehen, dessen Funktion von der Menge der im Darm gebildeten Fettsäuren abhängt und verhüten soll, daß eine zu große Menge der giftigen[1]) Seifen in das Blut eintritt. Hierfür spricht, daß der Gehalt des Chylus an Fettsäuren und Seifen unter wechselnden Bedingungen, selbst bei Resorption von Fettsäuren, auffallend gleichbleibt (J. Munk, v. Walther).

Dieser Regulationsmechanismus tritt infolgedessen auch in Kraft, wenn in den Darmkanal andere Ester der Fettsäuren eingeführt werden, die als solche nicht resorbierbar sind, aber durch das Steapsin gespalten werden.

Hier hat wieder J. Munk zuerst am Menschen gezeigt, daß von eingeführtem Palmitinsäureäthylester etwa 15%, von Ölsäureamylester 19% aus dem Darme verschwinden. Beim Hunde war diese Resorption anscheinend größer. O. Frank[2]) zeigte dann später, daß vom Stearinsäureäthylester nur 13%, vom Palmitinsäureester 83% resorbiert wurden. Munk sowohl, wie Frank überzeugten sich davon, daß der Chylus nicht die Ester enthielt, sondern (neben der gewöhnlichen Menge von Seifen?) nur Glyzeride. Nach Eingabe von Zethylester ließ sich nachweisen, daß nur die Fettsäure resorbiert wurde, aber nicht der Zethylalkohol. Die Unterschiede in der Resorption der verschiedenen Ester erklären sich teils aus der verschiedenen Geschwindigkeit, mit der die Fettsäuren, Palmitinsäure und Stearinsäure, resorbiert werden, teils wohl auch aus der verschiedenen Geschwindigkeit, mit der die verschiedenen Ester von Steapsin verseift werden. Daß Walrat langsamer als Öl gespalten wird, zeigte J. Munk. Letzterer Punkt wäre aber eines weiteren Studiums wert.

5. Aufnahme des Fettes durch andere tierische und pflanzliche Zellen.

Im tierischen Organismus wird das aufgesaugte Fett durch den Chylus in die Blutbahn übergeführt. Es tritt dann weiter durch die Wand der Blutkapillaren, um zu den Zellen des Fettgewebes oder anderer Organe zu gelangen. Im Chylus ist es emulgiert und ebenso auch noch im Blutstrom in Form allerkleinster, zum Teil submikroskopischer Tröpfchen enthalten. Das Blutplasma gleicht nach der Aufnahme von Fett, wenigstens äußerlich, dem Chylus.

---

[1]) Vergl. J. Munk, Centralbl. f. med. Wiss. 1889, S. 514. H. Friedenthal, Arch. f. Physiol. 1901, S. 145.

[2]) Zeitschr. f. Biol. **36**, 568 (1898).

Ist die Nahrungszufuhr so reichlich, daß der Organismus das Fett nicht sofort zu verbrennen nötig hat, so lagert es sich in den Zellen des Fettgewebes und der Leber ab. Es bilden sich aus dem Fettstaub des Chylus in den Zellen erst kleine, dann größere Tröpfchen. Dieses Fett enthält im Gegensatz zu dem des Chylus keine Fettsäuren und Seifen, sondern nur Neutralfett. Was ist aus ersteren geworden? Wurden sie verbrannt? Oder besaßen auch die Fettzellen des Fettgewebes die Fähigkeit, die Fettsäuren und Seifen in Fette überzuführen?

Eine andere Frage ist: Was geschieht, wenn Fett bei eintretendem Nahrungsmangel vom Aufbewahrungsort zum Orte des Bedarfs übergeführt wird? Stößt eine Fettzelle, ähnlich wie dies die Zellen der Milchdrüse tun, das Fett in Form von kleinen Tröpfchen aus? oder ist, wie dies schon vermutet wurde[1]), auch in den Fettzellen ein fettspaltendes Ferment oder sein Zymogen enthalten und vermittelt dieses auch hier die Entstehung einer Emulsion, welche derjenigen im Darmkanal entspricht? Letzteres hat eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich. Denn es würde für die Zellen der Organe, welche während des Hungers Fett aufzunehmen haben, dieselbe Bedingungen herstellen, wie sie während der Aufsaugung der Fette vom Darm herrschen. In beiden Fällen würde das Fett im Blute in derselben Form kreisen.

Auch bei den Pflanzen ist die Aufnahme von Fett durch die Zellen anscheinend stets an eine vorherige Spaltung gebunden.

Wenn ölhaltige Samen zu keimen beginnen, so bilden sich, wie schon Müntz und Boussingault beobachteten, aus den Neutralfetten Fettsäuren. Dies geschieht durch fettspaltende Fermente[2]). Ein solches wurde zuerst von Green 1889 im Endosperm keimender Rizinussamen, später von Sigmund[3]) und S. Fokin[4]) im Schöllkraut (Chelidonium majus) u. a. nachgewiesen. Der ruhende Samen scheint ein Proferment zu enthalten, aus dem das Ferment durch eine gewisse Menge von Säure in Freiheit gesetzt wird. Diese Fermente wirken so energisch, daß man sie sogar zur Fettspaltung für technische Zwecke — bei der Seifenfabrikation — zu benutzen vorgeschlagen hat[5]). Die Bedeutung dieser Spaltung für die Aufsaugung ergibt sich aus Versuchen von W. Pfeffer und R. H. Schmidt[6]), welche zeigen, daß Fettsäuren enthaltende Fette die Zellwand schneller durchdringen als neutrale Fette. Auch hier können sich wie im Darmkanal Seifen bilden, welche den Durchtritt durch die Membranen ermöglichen. Die Bildung einer Emulsion ist aber nicht ohne weiteres anzunehmen. Das Fett ist bei seinem Eintritt in das Protoplasma anfangs „so fein verteilt“, daß es zuweilen erst bemerklich wird, nachdem man durch Reagentien ein Zusammenfließen zu Tröpf-

---

1) A. Neumann, Centralbl. f. Physiol. **21** (1907), 102.
2) Litt. s. O. v. Fürth, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **4**, 430 (1904).
3) Monatsh. f. Chem. **11**, 272.
4) Jahresb. f. Tierchem. **33**, 73 (1903).
5) E. Hoyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1436 (1904).
6) Flora 1891, H. 3. Inaug.-Diss. Rostock 1891.

chen veranlaßt hat. Ebenso verhält sich auch das Fett im Protoplasma der Zellen von ölreichen Samen und Früchten, das man geradezu als „Ölplasma“ bezeichnet hat.

Man muß bei diesen Zellen und auch bei tierischen Zellen, in denen das Fett nicht in sichtbaren Tröpfchen abgelagert ist, mit der Möglichkeit rechnen, daß es sich hier im Zustande einer kolloidalen Lösung befindet. Der Unterschied einer Emulsion und einer kolloidalen Lösung ist nur ein quantitativer. Wie wir wissen, hängt die Bildung einer Emulsion ab von dem Unterschiede der Oberflächenspannung, welche zwischen dem Fett und dem umgebenden Medium besteht. Setzen wir ihn allmählich herab, so zerfallen die größeren Fetttröpfchen allmählich zu immer feineren Fetttröpfchen, schließlich zu einem Aggregat von Fettmolekülen, die auch mit dem Mikroskop nicht mehr wahrnehmbar sind, es entsteht eine kolloidale Lösung. Unter welchen Bedingungen sich eine solche bildet, ob dies schon allein mit Hilfe von Eiweißstoffen möglich ist, ob hierzu die Mitwirkung anderer Kolloide, Protagone und Lezithine, Lanolide u. ähnl. erforderlich ist, muß Gegenstand weiterer Versuche sein. Die Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Fett, Seifen und Galle, wie wir sie besonders auch E. Pflüger verdanken, sind hierbei zu verwerten. Durch das Studium dieser Verhältnisse wird man eine bessere Einsicht in die Art der Aufnahme von Fett durch die Zellen erhalten, als wir sie bisher besitzen.

6. Der Abbau der Fette im Organismus.

Die Spaltung der Fette durch das Steapsin und ähnliche Fermente ist, wie wir sahen, ein Vorgang, der für die Aufnahme der Fette unumgänglich notwendig ist. Er hat aber offenbar auch die Bedeutung, die Glyzeride in eine für die Verwertung im Stoffwechsel geeignetere Form überzuführen. Aus den chemisch indifferenten Estern entstehen durch die Enzyme die reaktionsfähigeren Säuren und das Glyzerin.

Der Nachweis fettspaltender Fermente läßt sich durch die ganze Reihe der Organismen führen. Durch Bakterien und Schimmelpilze werden Fette gespalten, in Schwämmen, in der Mitteldarmdrüse von Tenebrio molitor und von Molusken sind sie gefunden. Dagegen ist der sichere Nachweis eines fettspaltenden Fermentes in einem anderen Organ als dem Pankreas bei Wirbeltieren bisher nicht erbracht. Untersucht man ein Organ oder ein Organextrakt unter Ausschluß der Bakterienwirkung, frisch oder nach einiger Zeit, so findet man eine Zunahme der Fettsäuren[1]), in der Leber eine größere, im Muskel eine geringere. Aber auch in der Leber ist sie nur gering. Überdies ist es die Frage, ob die Fettsäuren vom Fett herstammen oder vom Lezithin, Cholesterinestern u. a.

Über die weiteren Schicksale des Fettes im Stoffwechsel der Tiere wissen wir zunächst nur, daß es zu Kohlensäure

[1]) E. Lüdy, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 347 (1889).

und Wasser verbrannt wird. Im Vorstellungskreise der Physiologen hat das Fett bisher wesentlich die Bedeutung eines Stoffes, der durch seine Verbrennung die für die Lebensvorgänge nötige Wärme liefert. Es wurde aber bereits oben ein Beispiel dafür beigebracht, daß das Fett das Material für ganz bestimmte Produkte liefert, die im Stoffwechsel bestimmter Drüsen entstehen. Wir sahen, daß sich die spezifischen Bestandteile des Sekrets der Bürzeldrüsen und vermutlich auch anderer Talgdrüsen aus Fett bilden. Es sei hier auch nur kurz die Möglichkeit angedeutet, daß Cholesterin und die spezifischen Gallenbestandteile aus ihm hervorgehen.

In den Pflanzen sehen wir mit dem Verschwinden des Öls sich den Keimling entwickeln. Auch hier liefert ein Teil des Fettes durch seine Verbrennung Energie für den Betriebsstoffwechsel der Zellen, ein anderer Teil aber wird zum Aufbau der neuen Zellen verwendet.

Der Abbau des Fettes ist also vielleicht kein so einfacher, als man meist anzunehmen geneigt ist. Über das Wie läßt sich aber bisher nur wenig sagen. Soweit die Fette vor ihrem Verbrauch gespalten werden, werden Fettsäuren und Glyzerin im Stoffwechsel weiterhin getrennte Wege wandeln. Die möglichen Umwandlungen des Glyzerins werden wir später erörtern. Von den Fettsäuren werden wir die Ölsäure als die reaktionsfähigere betrachten. Auf Grund ihres chemischen Verhaltens werden wir zu berücksichtigen haben, daß aus ihrem Ozonid reaktionsfähigere Aldehyde entstehen können, (s. S. 44), sowie bei der Oxydation mit Permanganat Oxysäuren, die zu weiteren Kondensationen fähig sind. Außerhalb des Organismus bilden sich Oxysäuren schon, wenn Fette bei Zutritt von Luft und Licht aufbewahrt werden. Rüböl z. B. wird beim Aufbewahren durch die in ihr enthaltene Lipase gespalten, die Acetylzahl nimmt durch Bildung von Oxysäuren zu, die Jodzahl ab. Etwas Ähnliches wurde beobachtet an den Fetten des Fischfleisches, nämlich beim Reifen der Heringe, also bei einer unter Ausschluß von Bakterienwirkung erfolgenden „Autolyse“ [1]).

Auch Schimmelpilze und Bakterien können die Spaltung des Fettes bewirken, der dann die Oxydation der Ölsäure durch den Luftsauerstoff, vielleicht unter Mitwirkung von Sauerstoffüberträgern folgt. In Butter, welche von Schimmelpilzen durchwachsen war, bildeten sich, nach Beobachtungen von E. Salkowski [2]) unter Spaltung des Fettes und Verschwinden der Ölsäure feste Fettsäuren, deren Natur nicht näher festgestellt wurde. Dasselbe geschieht, wenn Leichenteile in Mazeriertrögen faulen. Es bildet sich Leichenwachs, welches seine Konsistenz freien, festen Fettsäuren verdankt, aber auch harte Kalk- und Magnesiaseifen enthält [3]). Bemerkenswert ist hierbei, wie widerstandsfähig die Fette unter diesen Bedingungen

---

[1]) Sigval Schmidt-Nielsen, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 266 (1903).

[2]) Zur Kenntnis der Fettwachsbildung. Festschrift f. R. Virchow, Berlin 1891, G. Reimer.

[3]) K. B. Lehmann, Würzb. Sitzungsber. 1888, 19.

gegen die Einwirkung der Mikroorganismen, insbesondere der Fäulnisbakterien sind [1]).

Diese Widerstandsfähigkeit zeigte sich auch in anderen Versuchen, die zu dem Zweck unternommen wurden, die Zersetzungsprodukte der Fette durch Bakterien zu untersuchen. Sie ist aber vielleicht nur eine scheinbare und dadurch bedingt, daß man das Fett nicht genügend fein in einer Nährflüssigkeit verteilte, die für die Entwickelung der Bakterien geeignet war [2]).

Wie der Abbau der Stearinsäure und Palmitinsäure, von denen wir früher bereits erwähnt haben, daß sie durch Reduktion bezw. Oxydation aus der Ölsäure entstehten können, im Organismus erfolgt, wissen wir nicht.

Die einfachste Vorstellung wäre scheinbar die, daß von der endständigen Karboxylgruppe aus ein Kohlenstoffatom nach dem anderen wegoxydiert würde; z. B. nach folgendem Schema

$$\ldots . CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH + O_2 = \ldots . CH_2 \cdot CHO + CO_2 + H_2O.$$
$$\ldots . CH_2 \cdot CHO + O \quad = \ldots . CH_2 \cdot COOH \text{ usw.}$$

Ein derartiger Vorgang wäre eine reine Oxydationswirkung, für die der Organismus sehr energisch wirkende Oxydationskräfte zur Verfügung haben müßte.

Andere Tatsachen machen es aber wahrscheinlicher (s. Kap. 25, 2), daß bei der Oxydation die „Kohlenstoffkette“ (vgl. Kap. 36), in mehrere Glieder zerreißt, indem der Sauerstoff nicht an dem der Karboxylgruppe benachbarten α-, sondern am β-Kohlenstoffatom angreift.

$$\ldots CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H + 3O = CHO.CH_3 + \ldots CHO + CO_2 + H_2O$$

Die hierbei entstehenden Spaltungsprodukte, unter diesen vielleicht wesentlich Azetaldehyd $CH_3 \cdot CHO$, werden unter Mitwirkung anderer Stoffwechselprodukte völlig verbrannt.

In den Harn gehen, soweit man bisher weiß, auch nach Aufnahme großer Fettmengen keine Produkte über, die als Abbauprodukte der Fette betrachtet werden können. Geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren (Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure), beim gesunden Menschen bis etwa 0,054 g im Tage, die der normale Harn enthält, ebenso wie die etwas größeren Mengen bei manchen Erkrankungen [3]) können auch von Eiweißstoffen und Kohlehydraten, vielleicht auch aus Lezithin (S. 107) herstammen.

Nach Eingabe von Kapronsäure, Valeriansäure und den beiden Buttersäuren nimmt die Menge der flüchtigen Fettsäuren im Harn des Hundes nur ganz wenig zu. Eine entschiedene Zunahme tritt ein nach Fütterung von essigsaurem Natrium. Nach Eingabe von

---

[1]) Vgl. auch M. Rubner, Arch. f. Hygiene **38**, 67 (1900); K. Schreiber ebenda **41**, 328 (1902).

[2]) E. Salkowski, Zur Kenntnis der Fettwachsbildung. Festschrift f. R. Virchow, Berlin 1891, G. Reimer.

[3]) R. v. Jacksch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 536 (1886); v. Rokitansky, Wien. med. Jahrb. 1887, Heft 4.

20 g ameisensaurem Natrium wurden von einem Hunde, dessen Harn normal etwa 0,246 g flüchtige Fettsäuren enthielt, 3,65 g d. h. 26 % der eingeführten Menge ausgeschieden[1]). Diese Beobachtungen sprechen ebenfalls dagegen, daß die Fettsäurekette von einem Ende allmählich aboxydiert wird. Denn wäre dies der Fall, so müßte stets bei Verbrennung von Fett eine gewisse Menge der Essigsäure oder Ameisensäure in den Harn übergehen, was nicht der Fall ist.

---

1) C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 375 (1882). C. Fleig, Ref. Centralbl. f. Physiol. **21**, 325 (1907).

8. Kapitel.

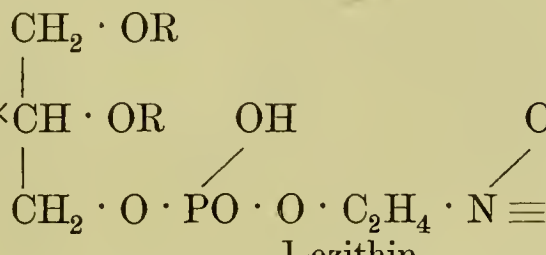
Lezithine. 1. Chemie der Lezithine. 2. Physiologie der Lezithine.

Lezithine.

1. Chemie der Lezithine.

a) Darstellung und Eigenschaften der Lezithine.

In allen tierischen und pflanzlichen Zellen findet sich eine Gruppe von Stoffen, die eine nahe Beziehung zu den Fetten aufweist, die Lezithine.



Lezithin.

Ein Blick auf die vorstehende Formel, in welcher R das Radikal der Palmitinsäure ($C_{16}H_{31}O$), Stearinsäure ($C_{18}H_{35}O$) oder Ölsäure ($C_{18}H_{33}O$) bedeutet, zeigt, daß es Triglyzeride sind, in denen das Wasserstoffatom zweier Hydroxylgruppen des Glyzerins durch ein Fettsäureradikal, das der dritten Hydroxylgruppe durch das Radikal einer esterartigen Verbindung der Phosphorsäure mit einem stickstoffhaltigen Bestandteil, dem Cholin, vertreten ist.

Die Lezithine sind in Äther löslich. Man begegnet ihnen deshalb sehr häufig neben dem Fett. Im besonderen enthalten alle Ätherextrakte der verschiedenen tierischen und pflanzlichen Organe, wie eine qualitative und quantitative Prüfung auf Stickstoff und Phosphor zeigt, mehr oder weniger von ihnen. Durch Behandeln mit Äther erhält man aber meist nur einen Teil des Lezithins der Organe. Es scheint, daß nur ein Teil des Lezithins „frei“, ein anderer dagegen „gebunden“ ist und zwar vermutlich gebunden an Eiweißkörper. Seiner Formel nach müßte das Lezithin, ähnlich wie die später zu besprechenden Aminosäuren, ein amphoterer Elektrolyt sein, d. h. gleichzeitig den Charakter einer Säure und Base haben. Dies scheint es ihm zu ermöglichen, sich mit seiner sauren oder basischen Gruppe an die entsprechenden Gruppen des Eiweißes anzulagern. Diese Bindungen sind aber offenbar nur sehr lockere, sie werden

gelöst, wenn man durch Alkohol den Eiweißkörper koaguliert. Das Lezithin geht hierbei in Lösung, während der Eiweißkörper gefällt wird.

Das geeignetste Ausgangsmaterial für die Untersuchungen über Lezithin bildet der Eidotter[1]). Schüttelt man ihn mit Äther so nimmt dieser mit den Fetten zugleich auch das Lezithin auf und man kann aus dem Ätherrückstand das Lezithin gewinnen, indem man ihn in möglichst wenig Äther oder Chloroform löst und mit Aceton das Lezithin ausfällt[2]). Zur weiteren Reinigung löst man es in warmem absoluten Alkohol oder Essigäther[3]) und bringt es durch Abkühlen wieder zur Ausscheidung.

Erwärmt man nun die mit Äther extrahierten Eidotter mit 96 %igem Alkohol, so wird der Eiweißkörper des Eigelbs, das Vitellin, gefällt und koaguliert. Der Alkohol aber nimmt noch eine weitere Menge von Lezithin auf, das beim Verdunsten des Alkohols neben anderen Stoffen zurückbleibt und wie oben gereinigt werden kann. Nach A. Juckenack[4]) sind in 100 Teilen Eigelb 5,42 Teile frei, 3,93 Teile gebunden. Ähnliche Beobachtungen machten E. Schulze und A. Likiernik bei der Untersuchung des Lezithins aus Pflanzensamen[5]).

Darstellung von Lezithin nach Peter Bergell[6]). Man extrahiert die Eidotter mit der fünffachen Menge 96 % Alkohol, kühlt langsam auf 0 Grad ab, filtriert und scheidet aus dem Filtrat das Lezithin mit alkoholischer Kadmiumchloridlösung ab. Die Kadmiumverbindung wird mit Alkohol und Äther gewaschen, in der 8fachen Menge 80 % Alkohol suspendiert und unter Erwärmen mit einer konzentrierten Lösung von Ammoniumkarbonat zerlegt. Es wird heiß filtriert und langsam auf — 10 ° C abgekühlt. Das Lezithin scheidet sich ab, wird mit kaltem Alkohol gewaschen, in Chloroform gelöst und mit Azeton gefällt. Ein erheblicher Teil bleibt noch in der kalten alkoholischen Lösung und kann nach Abdestillieren des Alkohols durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen werden.

Die Lezithinpräparate stellen weiche Massen dar, die zum Teil im Vakuum trocknen und pulverisierbar sind, zum Teil aber wachsartig bleiben. Sie lösen sich in warmem, schwerer in kaltem Alkohol, sind wenig löslich in kaltem Azeton, leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol, sowie in Fetten. In kaltem Essigäther sind sie schwerer als in warmem löslich. Bei Zusatz von Wasser quellen sie, indem sich unter dem Mikroskop schleimigölige Fäden bilden, „Myelinreaktion“. Bei Zusatz von mehr Wasser entstehen durchsichtige, durch Papier filtrierende, kolloidale Lösungen, aus denen das Lezithin durch Salze zweiwertiger Kationen gefällt wird.

---

1) Hoppe-Seyler u. Diakonow, Med. chem. Unters. **2**, 241 (1867). E. Gilson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 585 (1888).

2) G. Zülzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 255 (1899).

3) E. Hepner-F. Röhmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **73**, 599 (1898).

4) Chem. Centralbl. 1900, I, 304.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 405 (1891); **20**, 225 (1895); **40**, 101 (1903); **52**, 54 (1907). Litt. über Darstellung von Lezithin und Kritik der Methoden s. ebenda **51**, 71 (1907).

6) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2584 (1900).

Das natürlich vorkommende Lezithin ist optisch aktiv. Die Chlorkadmiumverbindung hat ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D + 11{,}4^0$.[1]) Erhitzt man Lezithin aus Eidotter in absoluter äthyl- oder methylalkoholischer Lösung 5—6 Stunden auf 90—100 Grad, so wird es optisch inaktiv[2]).

Verbindungen mit Basen sind nur wenig bekannt. Nach Thudichum[3]) sollen sie nur in alkoholischer Lösung beständig sein und durch Wasser unter Bildung kolloidaler Lösungen zersetzt werden. Mit Platinchlorid und Kadmiumchlorid bildet das Lezithin in alkoholischer Lösung Doppelverbindungen, die jedoch in Alkohol teilweise löslich sind. Durch Kochen mit Säuren, leichter mit Alkalien wird das Lezithin gespalten in Glyzerinphosphorsäure, Fettsäuren und Cholin.

Spaltung von Lezithin durch Baryt. Man kocht das Lezithin etwa 1 Stunde mit einer gesättigten Lösung von Barytwasser unter zeitweisem Ersatz des Verdampfenden. Die Fettsäuren scheiden sich als Barytseifen ab. Man filtriert und leitet in die wässerige Lösung zur Entfernung des überschüssigen Baryts Kohlensäure ein. Man filtriert vom kohlensauren Baryt ab, dampft zum Sirup ein und extrahiert mit Alkohol. Durch Alkohol wird glyzerinphosphorsaurer Baryt gefällt, in der alkoholischen Lösung bleibt das Cholin, das man durch Platinchlorid als Chloroplatinat abscheidet.

Dieselbe Spaltung wie durch Säuren und Alkalien erleidet das Lezithin durch Enzyme, „Lezithinasen“, die in den tierischen und pflanzlichen Geweben stets zusammen mit dem Lezithin vorzukommen scheinen. Diese wirken nur auf das natürlich vorkommende d-Lezithin. Läßt man Steapsin auf r-Lezithin einwirken, so zerfällt es in l-Lezithin nd in die Spaltungsprodukte des d-Lezithins, also in l-Glyzerinphosphorsäure (s. u.) und Cholin.

b) Die Spaltungsprodukte des Lezithins.

α) Fettsäuren.

Wir wollen uns die Spaltungsprodukte des Lezithins etwas näher ansehen. Zunächst die Fettsäuren. Als solche wurden von A. Strecker[4]) gefunden Ölsäure, Palmitinsäure und wenig Stearinsäure. Da die Glyzerinphosphorsäure nur zwei freie Hydroxylgruppen enthält, so ergibt sich schon aus dieser Tatsache, daß „das“ Lezithin kein einheitlicher Körper ist. Es kann aus Gemischen von Dioleyl-, Dipalmityl- und Distearyllezithin oder aus Gemischen von Monoleyl-Palmityl- bezw. Monoleyl-Stearyl- und Monopalmityl-Stearyllezithinen bestehen. Lezithin ist also eine Bezeichnung ähnlich wie Fett. Ebenso wie mit diesem, so bezeichnet man auch mit jenem ein Gemisch bestimmter Verbindungen. Ein solches Gemisch läßt sich natürlich nicht zur Kristallisation bringen. Auch eine Zerlegung des Lezithins durch fraktionierte Fällung ist bisher nicht gelungen. Dagegen scheint es mit Hilfe der Kadmiumverbindung möglich zu

---

1) C. Ulpiani, Jahresber. f. Tierchem. **32**, 63 (1902).
2) Paul Mayer, Biochem. Zeitschrift **1**, 39 (1906).
3) Siehe W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 181 (1902).
4) Annalen d. Chem. u. Pharm. **148**, 80.

sein, das Lezithin des Eidotters zunächst in einen Teil zu trennen, der die flüssigen, und einen Teil, der die festen Fettsäuren enthält. Die Kadmiumverbindung des ersteren ist in Äther anscheinend erheblich leichter löslich[1]) als die des letzteren, der sich aus einem Gemisch von 2 Teilen Essigester und 1 Teil 80%igem Alkohol in schneeweißen, mikroskopischen Nadeln gewinnen läßt[2]).

β) Glyzerinphosphorsäure $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot OPO \cdot (OH)_2$.

Die Glyzerinphosphorsäure, welche bei der Zerlegung des Lezithins entsteht, ist optisch aktiv. Ihr in kaltem Wasser leicht, in warmem Wasser schwerer lösliches Barymsalz dreht schwach links[2]). Das Kalziumsalz scheidet sich bei Erwärmen seiner wässerigen Lösung in flimmernden Kristallnadeln ab.

Die natürliche Glyzerinphosphorsäure ist verschieden von der synthetisch hergestellten, was auch insofern nicht ohne Interesse ist, als die synthetische Glyzerinphosphorsäure auf Grund ganz vager Vorstellungen über die Bedeutung des Lezithins als Heilmittel Verwendung findet.

γ) Cholin $\begin{matrix} CH_2 \cdot CH_2(OH) \\ N(CH_3)_3 \\ OH \end{matrix}$

Das Cholin $C_5H_{15}O_2N$ entsteht nicht nur bei der Zersetzung des Lezithins, sondern findet sich, wenn auch in meist sehr geringer Menge, frei im Blut und in manchen pflanzlichen Geweben (s. u.).

Es ist eine Base, als solche eine sirupöse oder leicht zerfließliche kristallinische, stark alkalisch reagierende Masse, die mit Säuren meist leicht zerfließliche Salze bildet[3]). Mit Platinchlorid bildet sie ein Chloroplatinat $(C_5H_{14}O_2N)_2PtCl_6$, das in Alkohol unlöslich, in Wasser leicht löslich ist und beim langsamen Verdunsten der wässerigen Lösung in schönen, orangegelben sechsseitigen Tafeln oder schiefen Prismen kristallisiert.

Florence's Reaktion[4]). Wenn man eine cholinhaltige Flüssigkeit auf einem Objektträger bei 100° eintrocknet und zu der eingetrockneten Masse etwas Jodkalium (6 Tl. Jk. 2 Tl. J in 100 W.) hinzusetzt, so bilden sich braunschwarze, feine, stäbchenförmige Kristalle, welche nach und nach an Größe zunehmen, sich aber bald von ihre Mitte aus verflüssigen und allmählich verschwinden. Läßt man nach dem Verschwinden der Kristalle das Präparat an der Luft eintrocknen und setzt wieder etwas Reagens hinzu, so treten die früheren Kristalle in unveränderter Form wieder auf. Bei Zusatz von Jodsäure halten sie sich einige Tage lang.

Durch Erhitzen mit Wasser zerfällt Cholin in Trimethylamin und Glykol.

$$\begin{matrix} CH_2 \cdot CH_2(OH) \\ N(CH_3)_3 \\ OH \end{matrix} + HOH = N(CH_3)_3 + H_2O + (OH)CH_2 \cdot CH_2(OH)$$

Cholin — Trimethylamin — Glykol.

---

1) Siehe P. Bergell a. a. O.

2) R. Willstätter u. Karl Lüdecke, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3755 (1904).

3) Vgl. Wl. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 513 (1898).

4) H. Struve, Chem. Centralbl. 1900, I, 517. N. Bocarius. Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 339 (1901).

Synthese des Cholins.

Zum Verständnis dieser Synthese müssen wir etwas weiter ausholen.

Wir hatten früher gesehen, daß das Halogen in den Halogenalkylen leicht beweglich ist. Es besitzt die Neigung, sich mit Wasserstoff, der ihm in geeigneter Form dargeboten wird, zu Halogenwasserstoff zu vereinigen. Durch naszierenden Wasserstoff oder Jodwasserstoff entstehen Kohlenwasserstoffe, durch Erhitzen auf 100 bis 120° Alkohole.

$$C_2H_5J + H_2 = C_2H_6 + HJ$$
$$C_2H_5J + JH = C_2H_6 + J_2$$
$$C_2H_5J + HOH = C_2H_5OH + HJ.$$

Auch mit Ammoniak reagieren die Monohalogene und zwar in folgender Weise:

1. $CH_3Br + NH_3 = NH_2 \cdot (CH_3) \cdot HBr$
2. $CH_3Br + NH_2(CH_3) = NH(CH_3)_2 \cdot HBr$
3. $CH_3Br + NH(CH_3)_2 = N(CH_3)_3 \cdot HBr$
4. $CH_3Br + N(CH_3)_3 = N(CH_3)_4 \cdot Br.$

Das Bromatom vereinigt sich mit einem Wasserstoffatom des Ammoniaks zu Bromwasserstoff. Die Methylgruppe tritt an Stelle des Wasserstoffs, es bildet sich das bromwasserstoffsaure Salz des Methylamins. Auf dieses wirkt in ähnlicher Weise ein zweites Molekül Brommethyl, es entsteht Dimethylaminhydrobromid. Aus diesem entsteht Trimethylamin und schließlich Tetramethylammoniumbromid. Am Ende der Reaktion sind die vier Verbindungen nebeneinander vorhanden und lassen sich, wenn auch nur schwierig, von einander trennen.

Diese vier Verbindungen können uns als Muster für zahlreiche ähnlich zusammengesetzte Verbindungen dienen.

$N\begin{matrix}CH_3\\H_2\end{matrix}$	$N\begin{matrix}(CH_3)_2\\H\end{matrix}$	$N(CH_3)_3$	$N(CH_3)_4OH$
Methylamin	Dimethylamin	Trimethylamin	Tetramethylammoniumhydroxyd
primäre oder Aminbase	sekundäre oder Imidbase	tertiäre oder Nitrilbase	quaternäre Ammoniumbase

Alle diese Verbindungen — Aminbasen — sind als Abkömmlinge des Ammoniaks bezw. des Ammoniumhydroxyds Basen und bilden als solche mit Säuren Salze und mit Platin- oder Goldchlorid charakteristische, zum Teil schön kristallisierende Doppelverbindungen. Die Chlorhydrate sind im Unterschiede zum Salmiak in Alkohol löslich.

Durch den Eintritt der Alkylgruppen nimmt der basische Charakter des Ammoniaks zu und zwar so, daß die Salze der quaternären Ammoniumbasen nicht mehr durch Natronlauge zerlegt werden. Wenn man obiges Reaktionsgemisch nach Zusatz von überschüssiger Natron-

lauge destilliert, so entweichen das Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin als ammoniakähnlich, unangenehm riechende, brennbare Gase. Das Tetramethylammoniumbromid bleibt zurück. Durch Einwirkung von feuchtem Silber erhält man die freie Base:

$$(CH_3)_4NBr + AgOH = (CH_3)_4N(OH) + AgBr.$$

Sie wirkt ähnlich ätzend wie Natronlauge und vermag Fette zu verseifen.

Erhitzt man die Salze der quaternären Ammoniumverbindungen, so entstehen wieder tertiäre Amine.

$$\underset{\text{Tetramethylammoniumjodid}}{(CH_3)_4NJ} = \underset{\text{Trimethylamin}}{(CH_3)_3N} + \underset{\text{Methyljodid.}}{CH_3J}$$

Ähnlich nun wie mit dem Methylbromid (s. oben) vereinigt sich das Trimethylamin mit dem Äthylenchlorhydrin $HO \cdot C_2H_4 \cdot Cl$, einem Körper, den man aus Glykol durch Einwirkung von Salzsäure in der Hitze

$$\underset{\text{Glykol}}{C_2H_4(OH)_2} + HCl = \underset{\text{Äthylenchlorhydrin}}{C_2H_4\begin{matrix}OH\\Cl\end{matrix}} + H_2O$$

oder durch Anlagerung von unterchloriger Säure an Äthylen erhalten kann.

$$\underset{\text{Äthylen}}{C_2H_4} + HOCl = \underset{\text{Äthylenchlorhydrin}}{C_2H_4\begin{matrix}Cl\\OH\end{matrix}}$$

Es entsteht das Oxäthyltrimethylammoniumchlorid, d. h. das Chlorid des Cholins

$$\underset{\text{Trimethylamin}}{N(CH_3)_3} + \underset{\text{Äthylenchlorhydrin}}{OH \cdot C_2H_4 \cdot Cl} = \underset{\text{Cholinchlorid.}}{(OH)C_2H_4 \cdot N(CH_3)_3Cl}$$

Durch feuchtes Silberoxyd erhält man aus diesem das Cholin.

Statt des Chlorhydrins läßt sich auch Äthylenbromid an Trimethylamin[1]) anlagern:

$$N(CH_3)_3 + C_2H_4Br_2 = Br. \cdot C_2H_4 \cdot N(CH_3)_3Br.$$

Durch Erhitzen mit Wasser entsteht das Cholinbromid und aus diesem durch Silberoxyd das Cholin.

2. Physiologie der Lezithine.

Die Mengen von Lezithin, die in den Zellen enthalten sind, sind nicht unbedeutend. Das Gelbei[2]) enthält etwa 9,4% seiner feuchten Substanz, die Leber[3]) etwa 2,1%, das Blut[4]) 1,8%, Leguminosensamen 0,8 bis 1,64% und die Samen der Cerealien[5]) 0,25 bis

---

[1]) Krüger u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 2901 (1903).

[2]) A. Juckenack a. a. O. Manasse, Biochem. Zeitschr. **1**, 246 (1906). W. Glikin, Biochem. Zeitschr. **7**, 286 (1907).

[3]) Hefftter, Arch. f. experim. Pathol. **28**, 97 (1891). Noël Paton, Jahresber. f. Tierchem. **26**, 45 (1896).

[4]) Manasse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 437 (1890).

[5]) E. Schultze-A. Likiernik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 405 (1891); **20**, 228 (1895).

0,53% Lezithin. Von dem Gesamtphosphor einer Haferpflanze[1]) enthalten die Wurzeln 8,7%, die Blätter 32,8%, die Blüten 30,1% des Phosphors in Form von Lezithin.

Wie bereits erwähnt, sind die Lezithine teils frei, teils im gebundenen Zustand in den Zellen enthalten. Unter Berücksichtigung ihrer Eigenschaften haben wir sie uns in den Zellen, zusammen mit anderen Kolloiden, zum Teil als in homogener kolloidaler Lösung befindlich vorzustellen, infolge ihrer basischen, bezw. sauren Eigenschaften hier und da gleichzeitig auch chemisch gebunden, wie z. B. im Gelbei. Daneben können die Zellen Lezithin auch ungelöst in Form kleinster Tröpfchen enthalten. Manche Zellgranula scheinen aus Lezithin zu bestehen oder mehr oder weniger reich an Lezithin zu sein. Solche Tröpfchen können auch entstehen, wenn durch irgendwelche Ursachen die Zellfunktion gestört wird[2]). Es bilden sich dann Körnchen und Tröpfchen, welche unter dem Mikroskop ähnlich wie Fetttröpfchen aussehen, welche sich auch chemisch dem Fett ähnlich verhalten und sich, besonders wenn die Lezithine Radikale von ungesättigten Fettsäuren enthalten, mit Osmiumsäure schwärzen, wenn auch nicht so stark wie echtes Fett.

Die kolloidalen Eigenschaften[3]) der Lezithine, ihre Fähigkeit andere Kolloide, aber auch Kristalloide bei Gegenwart von etwas Wasser zu lösen, erschwert die Reinigung der Lezithine sehr. Als ein mit Traubenzucker und Dextrin und Anderem verunreinigtes Lezithin ist das Drechselsche Jekorin der Leber aufzufassen[4]).

Dem kolloidalen Charakter scheint das Lezithin seine wesentliche Bedeutung für das Leben der Zelle zu verdanken. Das Lezithin scheint ein wesentliches Mittel zu sein zur Herstellung der kolloidalen Lösungen, in denen sich gewisse Teile der lebenden Zelle befinden. Nach Overton gehört das Lezithin zu den Stoffen, welche die sogenannte Plasmahaut der Zelle bilden; und nur solche Stoffe, welche sich in ihm lösen, sollen unmittelbar durch Osmose, d. h. ohne Dazwischentreten von chemischen Prozessen, in die Zelle eintreten können.

Unzweifelhaft beteiligt sich aber auch das Lezithin an den chemischen Vorgängen in der Zelle. Beim Hunger nimmt das Lezithin in den Zellen ab. Nach Beobachtung, die Heffter bei Kaninchen machte, sank die Menge des Lezithins in der Leber von 3,07 bis 1,53% auf 1,51 bis 1,39%, machte aber auch dann immer noch mehr als die Hälfte des Gesamtätherextraktes der Leber aus.

---

1) J. Stoklasa, Centralbl. f. Physiol. **11**, 466 (1887), s. auch O. Hiestand v. Hüttern, Historische Entwicklung unserer Kenntnisse über die Phosphatide. Inaug.-Diss. Zürich XI, S. 202. Ref. Centralbl. f. Physiol. **20**, 771 (1906).

2) Vgl. Waldvogel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 200 (1904).

3) O. Porges-E. Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907).

4) S. auch E. Winterstein-O. Hiestand, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 498 (1906). J. Meinertz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 376 (1905). P. Mayer, Biochem. Zeitschr. **4**, 545 (1907). E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 54 (1907).

Auch bei erschöpfenden Krankheiten, ferner bei Vergiftung mit Phosphor nimmt das Lezithin ab[1]).

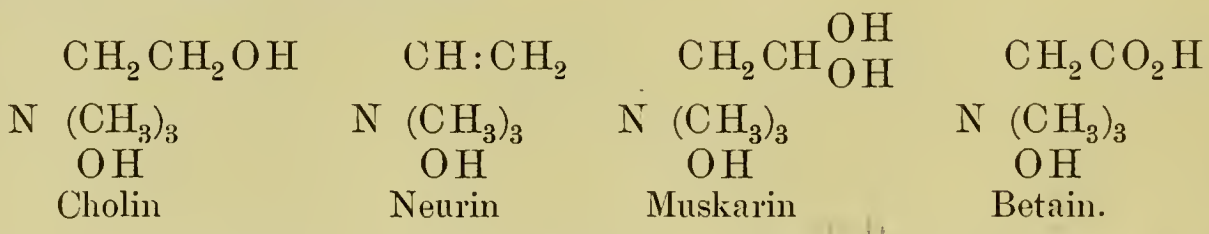
Dem Hunger beim Tiere vergleichbar ist der Stoffwechsel eines im Dunkeln keimenden Samens. Auch hier unterliegt das Lezithin einem Verbrauch[2]).

In den Keimlingen treten, wenn der Zerfall des Lezithins im Dunkeln erfolgt, Cholin[3]) und freie Phosphorsäure auf. Man darf vermuten, daß das Lezithin hierbei durch ein Ferment in die Diazyl-Glyzerinphosphorsäuren und Cholin und erstere durch weitere Fermente in Glyzerin, Fettsäuren und Phosphorsäure gespalten werden.

Auch im Tierkörper scheint die Zersetzung des Lezithins durch Enzyme zu erfolgen. Auf die Wirkung einer Lezithinase führen F. Röhmann und R. Weigert[4]) die Abnahme des Gesamtätherextraktes zurück, die man bei der aseptischen Digestion von roten Blutkörperchen beobachtete. Sie berufen sich hierbei auf Beobachtungen von Marino-Zuco und C. Martini[5]), welche im Blute Cholin nachgewiesen haben.

Auch in der Leber scheint eine solche Spaltung stattzufinden. Die Menge des „Jekorins“ (s. o.) nimmt in dem Wasserextrakt, den man nach Zusatz eines Antiseptikums in der Wärme stehen läßt („Autodigestion“ oder „Autolyse“) ab[6]), die Phosphorsäure zu. Bei der Autolyse des Pankreas bildet sich Cholin, ebenso bei der Autolyse der Hefe.

Die weitere Umwandlung des Cholins im Stoffwechsel könnte zunächst mit einer Oxydation der Oxäthylgruppe verbunden sein. Hierbei können als Zwischenprodukte Neurin, Muskarin, und weiter das Betain entstehen.



Cholin	Neurin	Muskarin	Betain.

Das gleichzeige Vorkommen von Betain und Cholin in Malz- und Weizenkeimlingen[7]) könnte in diesem Sinne aufgefaßt werden. Der Fliegenpilz enthält neben dem Muskarin Cholin, das sich übrigens

---

1) A. Heffter, Arch. f. experim. Pathol. **28**, 97 (1891). V. Balthazard, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **53**, 922 (1901).

2) E. Schulze-E. Steiger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 207 (1893). A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 235 (1907). Daselbst siehe auch die Methode zur Bestimmung des Cholins.

3) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 365 (1887). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2151 (1893).

4) Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 86 (1900).

5) Arch. italiennes de Biologie **21**, 437 (1894). Vgl. M. Doyon und A. Morel, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **54**, 243, 498 (1902). Jahresber. f. Tierchem. **32**, 286 (1902).

6) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, 13. E. Siegert, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 117 (1902). Fr. Kutscher und Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 159 (1903).

7) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 365 (1887). E. Schulze-S. Frankfurter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2151 (1893). R. Böhm, Arch. f. experim. Pathol. **19**, 87 (1885).

auch in zahlreichen anderen giftigen und nichtgiftigen Pilzen findet. Durch Bakterienwirkung entsteht aus dem nicht ganz ungiftigen Cholin das giftige Neurin[1]), übrigens, seine Richtigkeit vorausgesetzt, ein prinzipiell wichtiger Vorgang, weil er die Entstehung einer ungesättigten Verbindung auf biologischem Wege demonstriert.

Durch weitere Oxydation bezw. Spaltung (s. o.) können Amine entstehen. Trimethylamin hat man in den Blättern von Chenopodium vulvaria, in den Blüten von Crataegus oxyacanta, Pirus und Sorbus, in den Kotyledonen des Samens von Fagus[2]), im Mutterkorn[3]) u. a. gefunden. Alle diese Pflanzenteile enthalten auch Cholin.

Auch das Vorkommen von Trimethylamin, Dimethyl- und Methylamin in der Heringslake verdient Beachtung[4]). Der Reifungsvorgang des Heringsfleisches, der zu ihrer Bildung führt, ist ein enzymatischer Vorgang[5]). Er zeigt, daß der Abbau des Cholins auch noch nach dem Tode in einem Organe erfolgen kann, und daß dieser Abbau über Trimethylamin erfolgt.

Auch bei der Fäulnis von Lezithin — Fäulnis der Galle[6]) und des Fleisches (verdorbener Wurst)[7]) — und bei der Fäulnis von Cholin selbst entsteht Trimethylamin und erst weiterhin Dimethylamin und Methylamin, schließlich Kohlensäure, Grubengas und Ammoniak[8]).

Die Bildung von Grubengas deutet darauf hin, daß bei der Abspaltung der Äthylenoxydgruppe Essigsäure entsteht (s. Kap. 13, Spaltpilzgärung der Essigsäure).

$$\underset{\text{Cholin}}{(CH_3)_3\,N\,CH_2\,CH_2\,OH} + H_2\,O + O = \underset{\text{Trimethylamin}}{N\,(CH_3)_3} + \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3\,COOH} + 2\,H_2O$$

$$CH_3\,COOH + HOH = CH_4 + H_2\,CO_3$$

Nach einer Annahme von H. v. Hösslin[9]) soll im Stoffwechsel zuerst eine Entmethylierung des Cholins stattfinden.

$$\underset{\text{Cholin}}{(CH_3)_3\,N\,CH_2\,CH_2\,OH} + H_2O = \underset{\text{Methylalkohol}}{2\,CH_3\,OH} + \underset{\text{Methyloxäthylamin.}}{CH_3\,N\,CH_2\,CH_2\,OH}$$

Er schließt dies daraus, daß im Harn des Kaninchens nach stomachaler oder subkutaner Aufnahme von Cholin Ameisensäure auftritt, die er als Oxydationsprodukt des gebildeten Methylalkohols betrachtet[10]).

---

[1]) L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 274 (1883) und Ptomaine. A. Hirschwald 1886. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 1137 (1884). Virchows Arch. **115**, 483.

[2]) Vgl. Czapek. Biochemie d. Pflanzen. Jena 1905, Bd. I, S. 16[1].

[3]) L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 184 (1887).

[4]) O. Bocklisch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1922 (1885).

[5]) Schmidt-Nielsen, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 266 (1903).

[6]) Mauthner, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. **166**, 202. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 1137.

[7]) M. Ehrenberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 239 (1887).

[8]) K. Hasebrok, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 148 (1888).

[9]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 27 (1906).

[10]) Vgl. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 281 (1893).

Daß aus dem Cholin leicht die Methylgruppe herausgeholt werden kann, zeigte sich beim Zusammenbringen mit Tellur. Unter bestimmten Bedingungen trat der charakteristische Geruch von Tellurmethyl auf, während dies beim Lezithin und Trimethylamin nicht der Fall ist. Es scheint daher auch, als ob die interessante Bildung von Tellurmethyl, welche F. Hofmeister[1]) nach Eingabe von Tellur (analog Selenmethyl nach Selenaufnahme) im Tierkörper beobachtete, mit einer intensiver erfolgenden Abspaltung von Cholin aus Lezithin in Beziehung steht.

Den Rest des Lezithins, der nach Abspaltung des Cholins übrig bleibt, hat man in eine Beziehung zum Stoffwechsel der Fette gebracht. O. Frank[2]) weist auf die Möglichkeit hin, daß die oben erwähnte Synthese von Fett bei der Resorption von Fettsäuren durch diesen Rest nach folgender Gleichung, in der Ac einen Säurerest bezeichnet, vermittelt werden könnte.

$$C_3H_5\begin{cases}OAc\\OAc\\OPO(OH)_2\end{cases} + AcOH = C_3H_5\begin{cases}OAc\\OAc\\OAc\end{cases} + PO(OH)_3$$

Während bei diesem Vorgange das Lezithin vollständig zerfallen müßte, nimmt O. Löw[3]) an, daß beim Stoffwechsel nur die zwei Fettsäureradikale aus dem Lezithin herausgenommen und immer durch neue, die aus dem Fette entstehen, ersetzt werden. Das Lezithin sei für die Verbrennung der Fette unentbehrlich, es wirke als Fettsäureüberträger.

Die eine wie die andere Hypothese entbehrt noch der genügenden Begründung.

Die Hypothese von O. Löw setzt eine gewisse Beständigkeit voraus. Wir sehen aber, daß das Lezithin sowohl in der Pflanze wie im Tiere mit einer gewissen Leichtigkeit vollständig zersetzt wird. Beim Keimen im Dunklen zerfällt das Lezithin[4]). Es finden sich Phosphorsäure und Cholin, die Fettsäuren und das Glyzerin werden bald verbrannt oder zum Aufbau der Pflanze benutzt. Auch im Tierkörper finden wir als Zersetzungsprodukt nur Cholin. Der Glyzerinester wird schnell weiter gespalten.

Letzteres geschieht auch, wenn synthetisch dargestellte Glyzerinphosphorsäure (vgl. S. 102) vom Darm aus eingeführt wird.

Glyzerinphosphorsaures Kalzium wird sehr gut resorbiert, besser als phosphorsaures Kalzium. Es soll sich darum nach G. Pasqualis[5]) im Blute nachweisen lassen; in den Organen aber werde es schnell zerlegt, so daß kaum Spuren davon in den Harn übergehen. Letzteres ist auch nicht der Fall, wenn man die Glyzerinphosphorsäure unter die Haut spritzt[6]). Auch nach Darreichung einer lezithinreichen Nahrung

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 198 (1894).

[2]) Zeitschr. f. Biol. **36**, 592 (1898), s. auch S. Radziejewski, Virchows Archiv **43**, 268 (1868).

[3]) Biol. Centr. **11**, 269 (1891). Jahresber. f. Tierchem. **21**, 387 (1891).

[4]) E. Schulze-E. Steiger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 207 (1893). M. Wallerstein, Chem. Centralbl. 1897, I, 63.

[5]) Jahresber. f. Tierchem. **24**, 283 (1894).

[6]) R. Bülow, Arch. f. d. ges. Physiol. **57**, 89 (1894).

findet sich im Harn nur Phosphorsäure. Nach Einführung von größeren Mengen Glyzerin erscheint im Harn keine Glyzerinphosphorsäure [1]).

Wir sehen also, daß im tierischen Organismus die Bedingungen für einen vollkommenen Abbau des Lezithins und seiner Spaltungsprodukte vorhanden sind. Lezithin wird durch Enzyme gespalten in Cholin, Fettsäuren, Glyzerin und Phosphorsäure. Cholin, Fettsäuren und Glyzerin werden verbrannt, die Phosphorsäure wird durch den Harn ausgeschieden.

Der Spaltung unterliegt auch die vom Darm aus eingeführte, synthetisch dargestellte Glyzerinphosphorsäure. Auffällig ist, daß nach einer Angabe von Hasebroek diese Glyzerinphosphorsäure durch die Fäulnis nicht angegriffen wird.

Wenn somit, wie es scheint, Lezithin dauernd im Stoffwechsel zersetzt wird, so muß auch wieder ein Ersatz für das Verbrauchte stattfinden. Nach Versuchen von Giuseppe Franchini [2]) soll gefüttertes Lezithin in Leber und Muskeln abgelagert werden können. Dies wäre schwer erklärlich, wenn das Lezithin, wie dies anscheinend der Fall ist, schon von einer Lezithinase des Pankreassaftes gespalten wird [3]). Stammt das Lezithin aber nicht aus der Nahrung, so muß es im Tierkörper synthetisch gebildet werden.

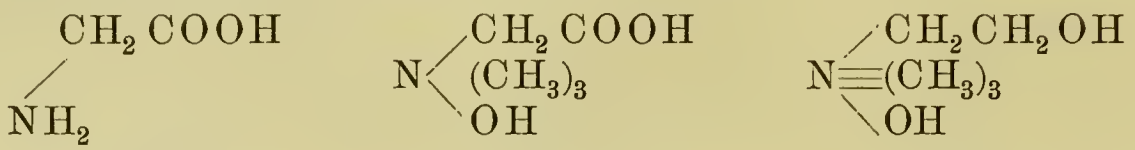
Daß der Tierkörper zu einer Synthese des Lezithins befähigt ist, zeigen Versuche von F. Röhmann, in denen Mäuse dauernd mit einer lezithinfreien Nahrung erhalten wurden und Junge zur Welt brachten, die sich bei lezithinfreier Nahrung weiter vermehrten. Einen für diese Synthese interessanten Versuch machten Henriques und C. Hansen [4]). Sie fütterten Hennen mit Leinöl und Hanfsamen. Hierbei gelangte, nach der Jodzahl zu urteilen, das Nahrungsfett bis in das Ei. Die Fettsäuren des Lezithins waren aber auch bei dieser Art der Fütterung dieselben wie sonst. Es kann also nicht jedes Fettsäureradikal in das Molekül des Lezithins eintreten.

In der Pflanze steht die Synthese des Lezithins in Beziehung zur Kohlensäureassimilation [5]). Das Lezithin bildet sich bei Belichtung in den grünen Blättern und verschwindet aus den Blättern im Dunkeln. Es ist ein auf chemischem Wege bisher nicht zu trennender Begleiter des Chlorophylls. Es wandert durch die Stiele in die Blüten. Die Blüten enthalten vor der Befruchtung das meiste Lezithin, Pollenkörner bis 6 %. Aus den Blütenblättern gelangt es in den Fruchtknoten und in die Frucht, wo es zusammen mit anderen stickstoff- und phosphorhaltigen organischen Stoffen gespeichert wird.

---

[1]) S. Malischeff, Inaug.-Diss. Bern 1885. M. Nencki, Opera I, 839.
[2]) Biochem. Zeitschr. **6**, 200 (1907). A. Bókay, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 157 (1877).
[3]) P. Mayer, Biochem. Zeitschr. **4**, 548 (1907). Schumoff Simanowski und N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 50 (1906). Vgl. dagegen Slowtzoff, Beiträge z. chem Physiol. u. Pathol. **7**, 508 (1906); **8**, 370 (1906). H. Stassano und F. Billon, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **55**, 482, 924.
[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **14**, 390 (1903). Jahresber. f. Tierchem. **33**, 88 (1903), s. auch H. Cousin, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **55**, 913 (1903).
[5]) J. Stoklasa, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2761 (1896).

Über die Art und Weise, wie die Synthese in der Pflanze zustande kommt, wissen wir bisher nichts. Als Muttersubstanz des Cholins dürfen wir vielleicht das Glykokoll betrachten, das durch Methylierung Betain liefern und vielleicht durch Reduktion in Cholin übergeführt werden könnte. Das Betain in der Runkelrübe wäre dann ebenso wie der Zucker ein Assimilationsprodukt und gelangte als Reservestoff statt Cholin in das Rhizom.



Glykokoll Betain Cholin.

Das Glyzerin, das sich mit der Phosphorsäure paart, ist in der Pflanze entweder direktes Assimilationsprodukt, oder kann ebenso wie die Fettsäuren, die im Lezithin enthalten sind, von Kohlehydraten abstammen.

9. Kapitel.

Die einfachen Zuckerarten (Monosaccharide) 1. Struktur der einfachen Zuckerarten. 2. Kurzer Überblick über die einfachen Zuckerarten. 3. Allgemeine Eigenschaften der einfachen Zuckerarten. 4. Die physiologisch wichtigeren Zuckerarten.

Die einbasischen Säuren der Zuckergruppe.

Die zweibasischen Säuren der Zuckergruppe.

Die einfachen Zuckerarten.

Zu den Körpern, mit denen wir uns in den folgenden Kapiteln beschäftigen wollen, gehören Stoffe, welche eine überaus wichtige Rolle im Leben der Tiere und Pflanzen spielen, indem sie unmittelbar oder mittelbar durch ihre Zersetzung, zusammen mit Fetten und Eiweißstoffen, die Lebensvorgänge in den pflanzlichen und tierischen Zellen unterhalten sowie dem Aufbau der Gewebe, besonders in der Pflanze dienen. Es sind: 1. die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, 2. die spaltbaren Zuckerarten, Disaccharide, Trisaccharide und kristallisierenden Polysaccharie, 3. die kolloiden oder nicht kristallisierenden Polysaccharide. Man bezeichnet diese Stoffe zusammen auch als Kohlehydrate, weil sie neben Kohlenstoff den Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis des Wassers enthalten. Der Ausdruck besagt für den Chemiker sehr wenig, zumal es noch eine ganze Reihe von anderen Stoffen gibt, die Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff in demselben Verhältnis wie Kohlehydrate enthalten, ohne zu ihnen gerechnet zu werden. Der Ausdruck ist aber besonders für den Physiologen bequem und mag deshalb beibehalten werden, ebenso wie die sehr eingebürgerte Bezeichnung der „Saccharide“, die in unzutreffender Weise auf Beziehungen zum Rohrzucker (Saccharum) hinweist. Hat ja doch auch der Ausdruck Zucker mit der Zeit eine ganz andere Bedeutung gewonnen.

1. Struktur der einfachen Zuckerarten.

Die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide enthalten die Kohlenstoffatome in einer einfachen Kette. Die Kohlenstoffatome sind mit je einer Valenz aneinander gebunden. Eines dieser Kohlenstoffatome ist an ein Sauerstoffatom durch zwei Valenzen gebunden $\overset{|}{\underset{|}{C}} = O$. An allen anderen Kohlenstoffatomen haftet neben einem bezw. zwei

Wasserstoffatomen eine Hydroxylgruppe. Die Zucker enthalten also neben einer Karbonylgruppe $\overset{|}{C}=O$ eine entsprechende Anzahl Karbinolgruppen $H\overset{|}{C}OH$. Die Karbonylgruppe kann, wie in den Aldehyden, endständig sein, z. B. im Traubenzucker $CH_2(OH)(CHOH)_4CHO$ — dann bezeichnet man den Zucker als Aldose — oder sie kann mit zwei anderen Kohlenstoffatomen verbunden sein, wie in der Lävulose $CH_2(OH)\cdot(CHOH)_3\cdot CO\cdot CH_2(OH)$. Solche Zucker bezeichnet man als Ketosen. Der Ausdruck weist auf die Ähnlichkeit hin, welche diese Zuckerarten mit den Ketonen haben (vergl. K. 25, 2), Körpern, die durch Oxydation aus sekundären Alkoholen in ähnlicher Weise entstehen wie Aldehyde aus primären.

CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
CH_2	CH_2	$CH(OH)$	CO
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
$CH_2(OH)$	CHO	CH_3	CH_3
primärer Propylalkohol	Propylaldehyd	sekundärer oder Iso-Propylalkohol	Azeton
Propanol 1	Propanal	Propanol 2	Propanon.

Zur Bezeichnung der Zuckerarten hängt man an die Silbe, welche die Zahl der Kohlenstoffatome angibt, die Endung ose, also Biose, Triose, Tetrose, Pentose, Hexose, Heptose usw. und unterscheidet Aldotriose, Ketotriose usw.

Ähnlich wie die Aldehyde durch Reduktion in Alkohole und durch Oxydation in Monokarbonsäuren übergeführt werden können, so entstehen auch aus den Aldosen entsprechende Verbindungen, nämlich durch Reduktion Polyalkohole, durch Oxydation die entsprechenden Monokarbonsäuren. Durch Oxydation beider endständigen Kohlenstoffatome entstehen Dikarbonsäuren.

Auch Ketone lassen sich zu Alkoholen mit derselben Kohlenstoffzahl reduzieren. Bei der Oxydation zerfallen sie, in ähnlicher Weise wie andere Ketone, unter Bildung von zwei Säuren.

Übersicht über die Struktur der einfachen Aldosen, die zu ihnen gehörenden Alkohole und Säuren.

Biose $C_2H_4O_2$

CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
CH_2OH	CHO	$COOH$	$COOH$
Glykol	Glykolaldehyd	Glykolsäure	Oxalsäure

Triosen $C_3H_6O_3$

CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
$\vert$	$\vert$	$\vert$	$\vert$
CH_2OH	CHO	$COOH$	$COOH$
Glyzerin	Glyzerinaldehyde	Glyzerinsäuren	Tartronsäure

Tetrosen $C_4H_8O_4$

CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
$(CHOH)_2$	$(CHOH)_2$	$(CHOH)_2$	$(CHOH)_2$
CH_2OH	CHO	$COOH$	$COOH$
Tetrite	Tetrosen	Trioxybuttersäuren	Weinsäuren

Pentosen $C_5H_{10}O_5$

CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
$(CHOH)_3$	$(CHOH)_3$	$(CHOH)_3$	$(CHOH)_3$
CH_2OH	CHO	$COOH$	$COOH$
Pentite	Pentosen	Pentonsäuren	Trioxyglutarsäuren

Hexosen $C_6H_{12}O_6$

CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
$(CHOH)_4$	$(CHOH)_4$	$(CHOH)_4$	$(CHOH)_4$
CH_2OH	CHO	$COOH$	$COOH$
Hexite	Hexosen	Hexonsäuren	Tetraoxyadipinsäuren

2. Kurzer Überblick über die einfachen Zuckerarten.

Von den auf der vorstehenden Tafel verzeichneten Zuckerarten ist der leicht zersetzliche Glykolaldehyd bisher nur synthetisch dargestellt worden, ebenso der Glyzerinaldehyd.

Ein Tetrit, der i-Erythrit, ist frei in einer Alge (Protococcus vulgaris) aufgefunden worden. Der Erythritester einer aromatischen Säure (der Orseillinsäure $C_8H_8O_4$) — das Erythrin $C_4H_6(OH)_2(OC_8H_7O_3)_2$ — findet sich in gewissen Rocellaarten, die zur Darstellung des Orseillefarbstoffes benutzt werden. Tetrosen sind in der Natur bisher nicht aufgefunden, aber synthetisch dargestellt worden.

Von Aldopentosen kennt man 12 verschiedene Zucker, nämlich je eine optisch inaktive, eine rechtsdrehende und eine linksdrehende Arabinose, Xylose, Ribose und Lyxose. Man unterscheidet sie durch die Bezeichnungen r-, d-, l-Arabinose usw., wobei d und l aber nicht die Drehung, sondern die Konfiguration bezeichnen (s. u.). Die l- und r-Arabinose, sowie die l-Xylose sind als Produkte des tierischen und pflanzlichen Organismus aufgefunden, die anderen Zucker sind nur synthetisch dargestellt worden.

Die Aldopentite, welche diesen Aldosen entsprechen, sind der Arabit, Xylit, Adonit. Von diesen ist der r-Adonit im Kraut und Samen von Adonis vernalis enthalten.

Von Aldohexosen sind nach der später zu besprechenden Theorie 8 rechtsdrehende, 8 linksdrehende und 8 razemische Zucker vorauszusehen, denen 2 durch intramolekulare Kompensation (s. u.) inaktive, 4 rechtsdrehende und 4 linksdrehende sowie 4 razemische, optisch inaktive, Hexite und Tetraoxyadipinsäuren entsprechen.

Von diesen Zuckern sind 6 Hexosen in den 3 stereoisomeren Formen bekannt: Mannose, Glykose, Galaktose, Idose, Gulose, Talose. In der Natur kommen vor die d-Mannose, d-Glykose, d-Galaktose und die hinzugehörigen Hexite: der Mannit, Sorbit und Dulzit.

Aldosen mit mehr als sechs Kohlenstoffatomen sind von E. Fischer synthetisch dargestellt worden. Von den entsprechenden Alkoholen wurde der Perseit $C_7H_{16}O_7$ in den Samen, Blättern und Perikarp von Persea gratissima, der Volemit, ebenfalls ein Heptit, in Lactarius solemus und den Rhizomen gewisser Primeln, ein linksdrehender Oktit neben Sorbit in den Früchten gewisser Rosaceen gefunden.

Von anderen Zuckerarten sind noch zu erwähnen: Methylpentosen $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot (CH_2OH)_3 \cdot CHO$. Sie sind im Pflanzenreiche weit verbreitet und finden sich in sehr vielen Fällen zusammen mit Pentosen. Zu ihnen gehört die Rhamnose, die durch Kochen mit Säuren aus Quercitrin, dem Färbestoff aus Rinde und Splint der nordamerikanischen Farbeiche (Quercus citrini), aus Rinde und Früchten einer Anzahl von Rhamnusarten, aus Hesperidin (getrockneten, unreifen Pomeranzen), Naringin (Blüten von Citrus decumana) und aus dem Wasserextrakt der Meeresalge Ulva lactuca[1]) erhalten wird.

Eine andere Methylpentose, die Fukose[2]), ist in verschiedenen Fukusarten enthalten, ihr optisches Spiegelbild (s. u.), die Rhodeose, wurde bei der Spaltung des Convolvulins und Jalapins gewonnen.

Von Ketosen ist nur eine kleine Anzahl bisher bekannt. Zu ihnen gehört aber die physiologisch wichtige Lävulose, $C_6H_{12}O_6$. Auch eine andere Ketohexose, die Sorbose, hat für uns Interesse.

3. Allgemeine Eigenschaften der einfachen Zuckerarten.

Die Zucker sind neutral reagierende, farblose und geruchlose, kristallinische, in reinem Zustande nicht hygroskopische Körper, die sich leicht in Wasser, schwerer in Alkohol, nicht in Äther lösen. Die wässerige Lösung hat einen mehr oder weniger süßen Geschmack. Daß von jedem Zucker eine optisch inaktive, eine rechts- und eine eine linksdrehende Modifikation vorhanden ist, wurde bereits erwähnt. Als Beispiele für das Drehungsvermögen seien folgende Zahlen angeführt:

l-Xylose	$+18{,}09$
l-Arabinose	$+105{,}1$
d-Mannose	$+14{,}25$
d-Glykose	$+52{,}5$
d-Galaktose	$+83{,}8$
d-Fruktose etwa	-90 in 10% Lösung bei 20^0 C.

Bestimmte Zuckerarten sind gärungsfähig, d. h. zerfallen unter dem Einfluß von Saccharomyzeten in Alkohol und Kohlensäure,

---

[1]) F. Röhmann, Festschrift f. E. Salkowski 1894.

[2]) A. Müther, und B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 298. E. Votoceck und R. Vondrácek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3859 (1904).

wie der Traubenzucker, (d-Glykose), die Lävulose (d-Fruktose), die d-Galaktose, d-Mannose u. a., aber nicht die Pentosen u. a. (vergl. Kap. 12).

Der chemische Charakter ist bedingt teils durch die Hydroxylgruppen und teils durch die Karbonylgruppe.

Die Hydroxylgruppen befähigen den Zucker zur Bildung von Estern. Erhitzt man z. B. den Traubenzucker mit Essigsäureanhydrid und etwas Chlorzink, so erhält man Pentazetylglykose:

$$\begin{array}{l} CH_2O \cdot C_2H_3O \\ | \\ (CHO \cdot C_2H_3O)_4 \\ | \\ CHO \end{array}$$

Sie schmeckt, ebenso wie eine Anzahl ähnlicher Ester, bitter. Schüttelt man Kohlehydrate in wässeriger Lösung mit Benzoylchlorid und Alkali, so entstehen Gemenge unlöslicher Benzoylester.

Wie andere Aldehyde reduzieren die Aldosen eine ammoniakalische Silberlösung unter Bildung eines Silberspiegels.

Die Aldosen und Ketosen reduzieren bei Gegenwart von Alkali Kupfer, Wismut und andere Metallsalze.

Trommers Probe. Setzt man zu der Lösung eines Monosaccharids Natronlauge und Kupfersulfat, so tritt, wenn man einen Überschuß von Kupfersulfat vermeidet, kein Niederschlag von Kupferhydroxyd ein. Das Kupfer bildet in der alkalischen Lösung mit dem Zucker, ähnlich wie mit anderen an Hydroxylgruppen reichen Stoffen z. B. Glyzerin, eine in Wasser lösliche, tiefblaue komplexe Verbindung. Erwärmt man nun, so tritt unter Zersetzung der Kupferverbindung Reduktion ein; aus der Flüssigkeit scheidet sich rotes Kupferoxydul, beziehentlich metallisches Kupfer ab.

Böttgers Probe. Fügt man zur alkalischen Zuckerlösung statt des Kupfersulfats eine kleine Menge des unlöslichen, basischen salpetersauren Wismuts und erwärmt, so färbt sich dieses, vorher weiße Pulver durch Bildung von Wimutoxydul schwarz. Bei Ausführung dieser Probe im Harn benutzt man statt Natronlauge gepulverte Soda in einer Menge, daß der Harn damit gesättigt ist.

Bestimmung des Zuckers durch Titrieren mit Fehlingscher Lösung[1]). Man stellt sich zwei Lösungen her, von denen die eine in 500 ccm 34,6 g kristallisiertes Kupfersulfat, die andere in 500 ccm 173 g weinsaures Kalium natrium (Seignettesalz) und 51 g Natriumhydroxyd enthält. Beide Flüssigkeiten zu gleichen Teilen gemischt bilden die Fehlingsche Lösung. Sie enthält bei Gegenwart von überschüssigem Alkali eine bestimmte Menge Kupfer als komplexe Weinsäureverbindung. Durch 0,1 g Glykose wird das Kupfer aus 20,2 ccm Fehlingscher Lösung, die man zuvor mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnte, beim Kochen als metallisches Kupfer abgeschieden unter gleichzeitiger Entfärbung der vorher blauen Flüssigkeit. Um den Zuckergehalt einer unbekannten Flüssigkeit zu ermitteln, bringt man diese Flüssigkeit in eine Bürette, 20,2 g Fehlingsche Lösung und 80 ccm Wasser in eine Kochflasche, läßt aus der Bürette Zuckerlösung in die Fehlingsche Lösung einfließen, kocht und ermittelt die Anzahl Kubikzentimeter Zuckerlösung, die zur Entfärbung der Flüssigkeit erforderlich ist. Sie enthalten 0,1 g Glykose.

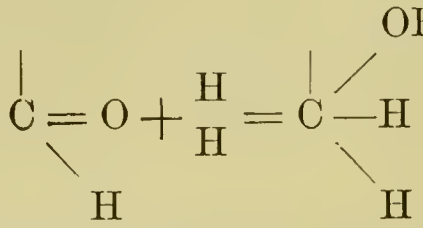
Das Reduktionsvermögen der verschiedenen Zuckerarten ist ein verschiedenes und ist ebenso wie für den Traubenzucker empirisch ermittelt worden.

---

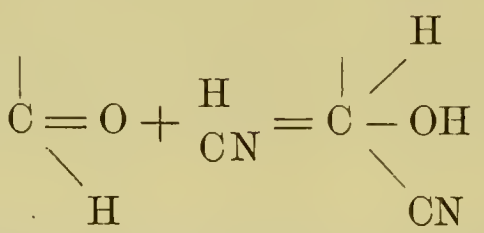
[1]) F. Soxhlet, Journ. f. prakt. Chem. [II] **21**, 227 (1880). Bestimmung der Zuckerarten durch Wägen des ausgeschiedenen Kupfers nach Allihn, Journ. f. prakt. Chem. [II] **22**, 51 (1880). E. Wein, Tabellen zur quantitativen Bestimmung der Zuckerarten. Stuttgart 1888, Max Waag. E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 399 (1898). O. Lohse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2142 (1899).

Durch Reduktion mit Natriumamalgam oder metallischem Kalzium[1]) entstehen aus den Zuckern die ihnen entsprechenden Alkohole, durch vorsichtige Oxydation mit Brom oder Salpetersäure die den Zuckern entsprechenden Säuren.

Wie die Aldehyde und Ketone lagern die Zuckerarten Blausäure an:

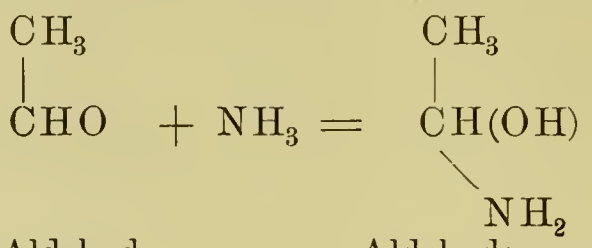


Reduktion des Aldehyds zum Alkohol



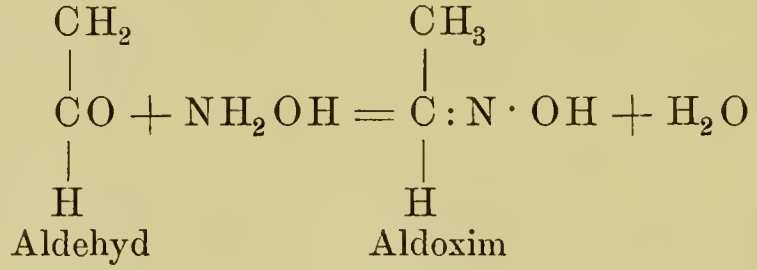
Bildung des „Zyanhydrins“ aus Aldehyd durch Anlagerung von Blausäure.

In ähnlicher Weise lagert sich auch Ammoniak an die Aldehyde an:

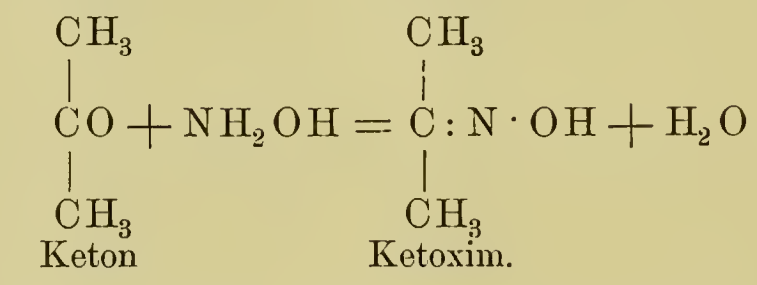


Aldehyd — Aldehydammoniak.

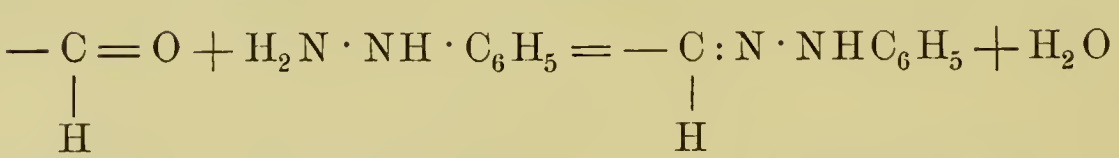
Hydroxylamin und die Derivate des Hydrazins reagieren aber in anderer Weise:



Aldehyd — Aldoxim

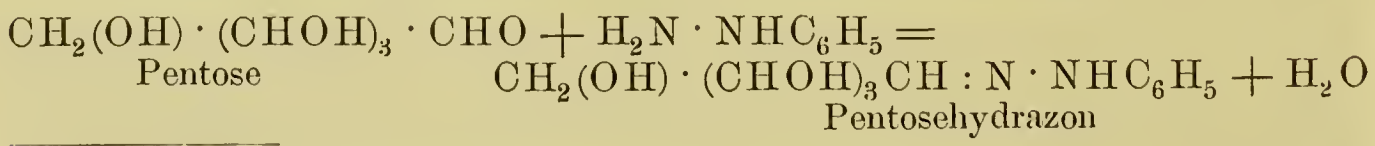


Keton — Ketoxim.



Aldehyd — Phenylhydrazin — Phenylhydrazon.

Durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Aldosen und Ketosen entstehen die Hydrazone der Zucker, aus einer Pentose z. B. Arabinose das Arabinosehydrazon.



Pentose — Pentosehydrazon

[1]) C. Neuberg-F. Marx, Biochem. Zeitschr. **3**, 539 (1907).

Ähnlich wie Phenylhydrazin reagieren Bromphenylhydrazin, $H_2N \cdot NH \cdot C_6H_4Br$, Methylphenylhydrazin, $H_2N \cdot N(CH_3) \cdot C_6H_5$, Diphenylhydrazin, $H_2N \cdot N(C_6H_5)_2$, β-Naphtylhydrazin[1]) u. a. Diese Hydrazine sind Basen, die in Wasser unlöslich sind; sie lösen sich in Alkohol. Ihre Salze sind in Wasser löslich.

Um die Hydrazone der Zuckerarten zu erhalten, löst man den Zucker in möglichst wenig verdünntem Alkohol und fügt die berechnete Menge des Hydrazins, in Alkohol gelöst, in manchen Fällen bei Gegenwart von Essigsäure, hinzu. Das Hydrazon scheidet sich entweder sofort oder nach etwa halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade beim Abkühlen oder bei längerem Stehen in der Kälte ab. Es wird abfiltriert und aus entsprechend verdünntem Alkohol u. a. umkristallisiert.

Die Hydrazone der verschiedenen Zuckerarten unterscheiden sich, abgesehen von ihrer Zusammensetzung, durch Löslichkeit, Kristallform, Schmelzpunkt (vgl. Tabelle) und Drehungsvermögen.

Hydrazone von Zuckern[2]).

	Phenylhydrazon		Diphenylhydrazon		Benzylphenylhydrazon	
	Farbe und Kristallf.	Schmelzpunkt	Farbe und Kristallf.	Schmelzpunkt	Farbe und Kristallf.	Schmelzpunkt
l-Xylose . . .	farblose Nadeln	116	weiße Nadeln	107—108	weiße seid. gl. Nadeln	99
l-Arabinose . .	„	153	„	204—205	weiße seid. gl. Nadeln	174
Rhamnose . .	farblose Blättchen	154—159	farblose Nadeln	134	gelbliche seid. gl. Nadeln	121
Fukose . . .	farblose Nadeln	170—173	„	198	weiße seid. gl. Nadeln	172—173
Rhodeose . .		166	„	199		178—179
d-Mannose . .		gegen 183			weiß	165

Da, wo sie sich leicht gewinnen lassen, besitzen sie einen großen Wert zur Abscheidung des Zuckers aus irgend welchen Medien und können auch zur Trennung der Zucker voneinander benutzt werden[3]).

---

[1]) A. Hilger-S. Rothenfusser, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1841, 4444 (1902).

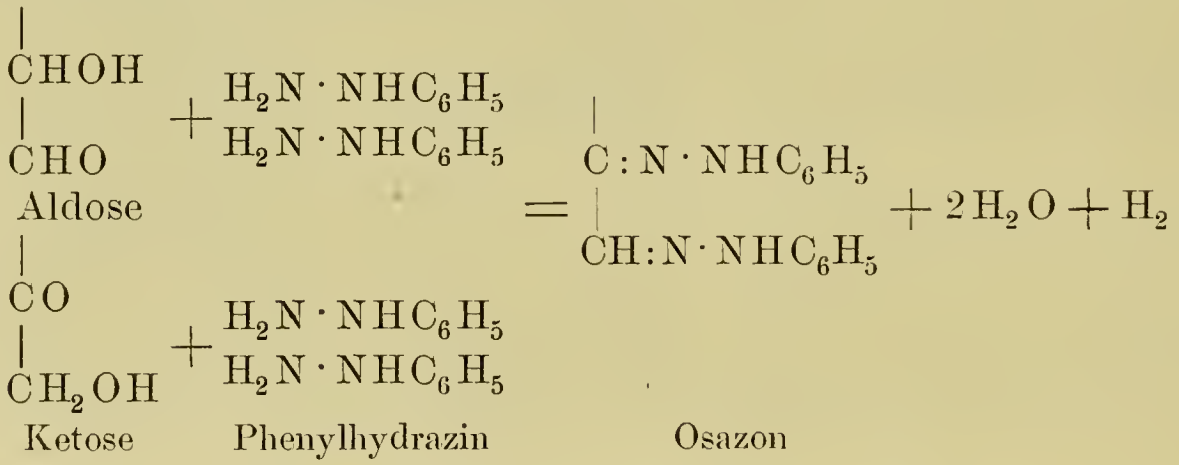
[2]) Vgl. Alois Müther, Tabellen der Schmelzpunkte der Hydrazone und Osazone der Zuckerarten und der Hydrazide der mit der Zuckergruppe zusammenhängenden Säuren mit den betreffenden Literaturangaben. Göttingen 1903.

[3]) Vgl. E. Votocek und R. Vondrácek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3854 (1904).

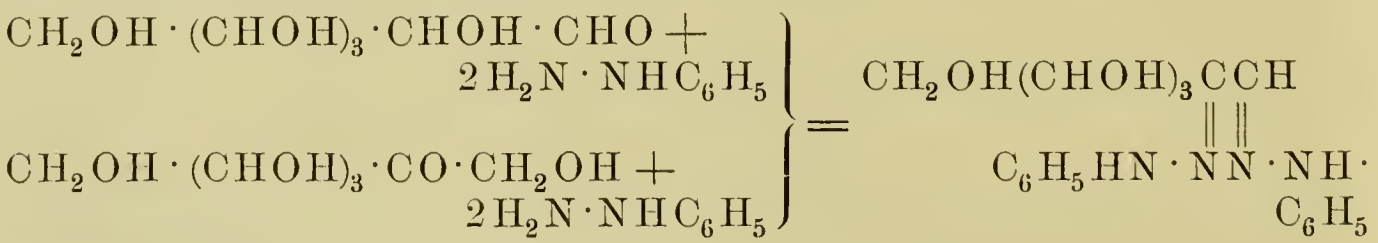
Hierbei hat man den großen Vorteil, daß sich aus den Hydrazonen mit Hilfe von Benzaldehyd (Herzfeld) oder durch Formaldehyd nach O. Ruff und G. Ollendorf[1]) die Zucker wieder in Freiheit setzen und leicht in reinem Zustand gewinnen lassen.

Zerlegung der Hydrazone nach Ruff-Ollendorf. 1 g des Hydrazons wird im Reagenzglase mit 2—3 ccm 20—40%iger frisch destillierter Formaldehydlösung heiß gelöst und im Wasserbade erhitzt. Nach 5 Minuten bis einer halben Stunde beginnt sich die Lösung zu trüben; es scheidet sich Formaldehydhydrazon als schweres Öl ab. Nach einer Stunde kühlt man ab, entfernt das Formaldehydhydrazon durch mehrmaliges Ausäthern, dampft die wässerige, noch viel Formaldehyd enthaltende Lösung auf dem Wasserbade ein, nimmt den rückständigen Syrup nochmals mit Wasser auf und dampft wieder ein. Diese Operation wird eventuell wiederholt. Man erhält farblose Syrupe, die nach dem Impfen zu harten Kristallmassen erstarren.

In manchen Fällen sind aber die Hydrazone der Zucker leicht löslich und zur Abscheidung des Zuckers nicht zu verwenden. Hier gelingt in vielen Fällen wenigstens die Charakterisierung des vorhandenen Zuckers mit Hilfe einer anderen Verbindung, die man aus dem Zucker und den Hydrazinen erhält, dem Osazon. Erwärmt man wässerige Zuckerlösungen mit einem Überschuß des essigsauren Phenylhydrazins 1—1½ Stunde im kochenden Wasserbade, so bildet der Zucker zunächst ein Hydrazon, alsbald lagert sich aber ein zweites Molekül des Hydrazins an die der Karboxylgruppe benachbarte Karbinolgruppe unter Austritt von Wasser und Wasserstoff. Hierbei scheidet sich das Osazon bei manchen Zuckerarten, wie Traubenzucker, schon während des Erhitzens in charakteristischen, kristallinischen Formen ab, bei anderen Zuckerarten, z. B. den Pentosen, erst beim Erkalten der Lösung. Auch reduzierende Disaccharide geben Osazone. (Siehe Kap. 16.)



Erhitzt man zum Beispiel eine Lösung von Traubenzucker mit essigsaurem Phenylhydrazin in kochendem Wasserbade, so entsteht das Glykosazon. Dasselbe Osazon entsteht aus der Lävulose:



[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3235 (1899).

Diese Osazone sind durch ihre mehr oder weniger geringere Löslichkeit in Wasser und ihre Kristallisationsfähigkeit (siehe Ab-

Fig. 8. Glykosazon.

Fig. 9. Maltosazon.

bildung) zum Nachweis und zur Erkennung der Zuckerarten vielfach in ausgezeichneter Weise geeignet. Zu ihrer Charakterisierung dient auch das Drehungsvermögen. Von etwaigen Verunreinigungen lassen sie sich befreien, indem man sie in Pyridin löst und mit aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ligroin oder Äther wieder fällt [1]). Zur Untersuchung des Drehungsvermögens löst man sie in Pyridin-Alkohol. Die Zucker lassen sich aber aus ihnen nur schwierig und zum Teil nicht unverändert gewinnen.

Fig. 10. Laktosazon.

4. Die physiologisch wichtigeren Zuckerarten.

Pentosen.

Beim Aufsuchen von Pentosen leisten einige Reaktionen gute Dienste, welche allerdings nicht nur die Pentosen selbst geben, sondern auch Substanzen, z. B. Pentosane (s. Kap. 19), aus denen sie durch Kochen mit Säuren entstehen, sowie einige andere, den Zuckern verwandte Stoffe.

Tollens Phloroglu zinprobe [2]). Eine Probe der Lösung wird mit der etwa 1½fachen Menge konzentrierter Salzsäure (spez. Gewicht 1,12) und

[1]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3384 (1899).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1204 (1896). Hdb. d. Kohlehydrate II, 73. Breslau 1895. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 509 (1899). K. v. Alfthan, Arch. f. experim. Pathol. **47**, 417 (1902). E. Pinoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 766 (1905). F. Sachs, Biochem. Zeitschrift **1**, 383 (1906).

einer kleinen Messerspitze Phlorogluzin im kochenden Wasserbade erhitzt. Die Flüssigkeit färbt sich kirschrot und zeigt einen Absorptionstreifen zwischen D und E. Bei weiterem Erhitzen trübt sich die Flüssigkeit, man erhitzt noch 2—3 Minuten weiter und kühlt im Strahl der Wasserleitung schnell und vollkommen ab, bringt den Niederschlag auf ein Filter, wäscht ihn mit Wasser und löst in Alkohol. Die alkoholische Lösung zeigt den Absorptionsstreifen. Anstatt den Niederschlag abzufiltrieren, kann man ihn nach E. Salkowski unmittelbar durch Schütteln mit Amylalkohol lösen.

Tollens Orzinprobe wird entsprechend der Phlorogluzinprobe mit Orzin angestellt. Die Lösung färbt sich erst rot, dann violett, dann wird sie trübe. Man kühlt ab, filtriert, wäscht den Niederschlag mit Wasser und löst ihn in Alkohol oder man schüttelt, was besser ist, ohne zu filtrieren nach E. Salkowski mit Amylalkohol. Die anfangs violette Lösung färbt sich allmählich grün und zeigt dann einen Absorptionsstreifen zwischen C und D.

Fügt man vor dem Erhitzen zu der mit Orzin und Salzsäure versetzten Probe einen Tropfen Eisenchloridlösung, so färbt sich die Lösung in kurzer Zeit smaragdgrün (M. Bial)[1]).

Von diesen Reaktionen ist die Orzinprobe die eindeutigere[2]). Denn man erhält sie nur mit Pentosen und Pentosanen, sowie den Pentosekarbonsäuren und den Triosen, die Phlorogluzinprobe aber außer mit verschiedenen Zuckern (Glyzerinaldehyd, Glykoheptose etc.) auch mit der Glykuronsäure u. a. Die Bialsche Modifikation erhöht die Empfindlichkeit der Orzinprobe in einer zuweilen gar nicht erwünschten Weise[3]).

A. Neumanns Orzinprobe[4]). 10 Tropfen = 0,5 ccm der zu prüfenden wässerigen Zuckerlösung werden in einem weiten Reagenzglase mit 5 ccm käuflichem Eisessig und einigen Tropfen einer etwa 5%igen alkoholischen Orzinlösung versetzt und nach dem Umschütteln bis zum völligen Sieden erhitzt. Man hält das Reagenzglas mit einem Halter und läßt nun aus einer mit weitem Tropfrohr versehenen Tropfflasche konzentrierte Schwefelsäure hinzufließen, indem man anfangs 2mal nach je 5, dann nach je 10 Tropfen kräftig schüttelt. Man fügt solange Schwefelsäure hinzu, bis nach dem Schütteln ein recht deutlicher Farbenton bestehen bleibt. Nach dem Abkühlen stellt man den Farbenton und das spektroskopische Verhalten fest, wenn nötig nach vorherigem Verdünnen mit Eisessig. Die Lösungen zeigen je nach dem angewendeten Zucker folgende Eigenschaften.

Zucker	Farbe	Absorptionsstreifen	Durch Alkohol oder Wasser zersetzt
α) Arabinose	violett	rechts von D, bedeckt gelb und grün.	Nein
β) Xylose	warm: violettblau, kalt: blau	1. rechts von C im Orange, 2. wie bei α jedoch schwächer, beim Stehen nimmt 1 an Intensität zu, 2 ab.	Nein
γ) Glykuronsäure	warm: grün, kalt: grünblau	links von C im Rot, das ganze Spektrum ist beschattet.	Durch Alkohol oder Wasser rötlich
δ) Glykose	braunrot	rechts von b im Grün, so daß vor dem Streifen noch grün, hinter ihm blau und violett zu sehen sind.	Nein
ε) Fruktose	warm: blau, kalt: gelbbraun	1. links von C im Rot wie bei α 2. Verdunklung wie bei δ bis zum Ende des Spektrums.	Durch Alkohol und Wasser gelbgrün

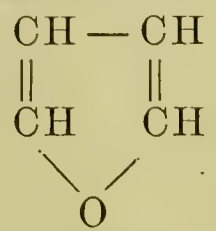
Nimmt man andere Lösungsmitttel und statt Orzin andere Substanzen wie Phlorogluzin, α-Naphtol u. a., so erhält man die verschiedensten anderen Farben etc.

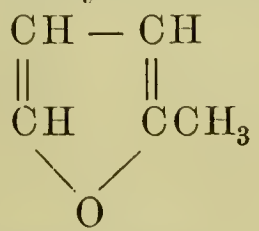
1) Berliner klin. Wochenschr. 1903, Nr. 18.
2) C. Neuberg, Zeitchr. f. physiol. Chem. **31**, 564 (1901).
3) E. C. van Leersum, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 510 (1904).
4) Berliner klin. Wochenschr. 1904, S. 1073.

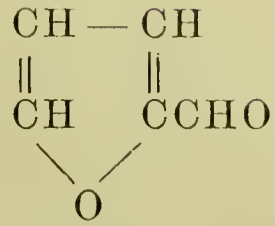
Die Pentosen liefern bei der Destillation mit Salz- oder Schwefelsäure Furfurol (Furol):

$$\underset{\text{Pentose}}{C_5H_{10}O_5} - 3H_2O = \underset{\text{Furfurol.}}{C_5H_4O_2}$$

Das Furfurol ist ein Aldehyd des Methylfurans:


Furan


Methylfuran


Furol.

Es gibt auf einem Streifen Filtrierpapier, den man in eine mit etwas Alkohol versetzte Mischung gleicher Teile Xylidin und Eisessig eingetaucht hat, einen purpurroten Fleck [1]).

Als Aldehyd liefert das Furfurol mit Phenylhydrazin ein Hydrazon, das in Wasser schwer löslich ist, und mit Phlorogluzin bei Gegenwart von Salzsäure sowie mit Barbitursäure in Wasser schwer lösliche Kondensationsprodukte. Hierauf beruht die von Tollens und seinen Schülern ausgearbeitete Methode zur Bestimmung der Pentosen in Pentosanen und anderen Pentosen enthaltenden Stoffen.

Bestimmung der Pentosen und Pentosane nach B. Tollens und Krüger. 2,5—5 g der pentosenhaltigen Substanzen werden aus einem Kolben, in dessen Halse sich ein Hahntrichter und ein seitliches Rohr befindet, das mit einem Liebigschen Kühler verbunden ist, mit 100 ccm 12% Salzsäure (spez. Gew. 1,06) vom Metallbad aus destilliert. Sobald 30 ccm abdestilliert sind, werden 30 ccm derselben Salzsäure nachgegeben, es werden wieder 30 ccm abdestilliert usf., bis ein Tropfen des Destillats Xylidinazetatpapier nicht mehr rötet. Das Destillat wird mit 12%iger Salzsäure auf nahezu 400 ccm aufgefüllt. Dann setzt man in 12%iger Salzsäure gelöstes Phlorogluzin hinzu und zwar mindestens doppelt soviel, als der erwarteten Furfurolmenge entspricht, und füllt auf 400 ccm auf. Man rührt gut um, läßt bis zum folgenden Tage stehen und filtriert das Phlorogluzid durch einen gewogenen, mit Asbest beschickten Goochtiegel aus Porzellan. Man bringt den Niederschlag mit 150 ccm Wasser auf den Tiegel, saugt ab, trocknet 4 Stunden und wiegt den Tiegel im Wassertrockenschrank im geschlossenen Wiegegläschen. Für die durch das Waschwasser gelöste Menge Phlorogluzid addiert man zum gefundenen Gewicht 0,0052 g hinzu.

Aus dem erhaltenen Phlorogluzid berechnet man mit den folgenden empirischen Divisoren die Menge des Furfurols.

Phlorogluzid	Divisor	Phlorogluzid	Divisor
0,20	1,820	0,34	1,911
0,22	1,839	0,36	1,916
0,24	1,856	0,38	1,919
0,26	1,871	0,40	1,920
0,28	1,884	0,45	1,927
0,30	1,895	0,50	1,993
0,32	1,904	0,60	1,993

Unter Benutzung der von Kröber aufgestellten Formeln [2]) kann man aus dem Phlorogluzid auch die ihm entsprechenden Mengen Arabinose und Xylose berechnen. — Statt mit Phlorogluzin zu fällen, fällen Jäger und Unger [3]) das Furfurol mit Barbitursäure.

---

[1]) H. Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 540 (1887).

[2]) Landw. Versuchsstationen **46**, 85 (1897). Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 240 (1902). Journ. f. Landw. **48**, 357 (1900) u. 1901.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4440 (1902).

Nach dieser Methode sind eine ganze Reihe von Bestimmungen ausgeführt worden. Hier sollen nur einige angeführt werden, die uns zeigen, wie groß die Mengen Pentosen (s. u.) sein können, die in Pflanzenteilen enthalten sind:

Roggenstroh	24,84 %	Eichenholz	19,69 %
Erbsenstroh	17,11 %	Fichtenholz	8,9—9,2 %
Wiesenheu	18—19 %	Kirschgummi	46,74 %
Kleeheu	15—16 %	La Plata Gummi	55,31 %
Buchenholz	23—33 %		

Die Pentosen, die in diesen Pflanzenteilen enthalten sind, sind die **l-Xylose** und **l-Arabinose**. Die Stroh- und Holzarten enthalten mehr von ersterer, der Kirschgummi mehr von letzterer.

Zur Darstellung von l-Xylose verfahren Schulze und Tollens[1]) wie folgt: Man digeriert 5 kg Weizenstrohhäcksel 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur mit Ammoniakwasser von 2 %, preßt ab, hydrolysiert den Rückstand unter häufigem Umrühren und unter Wasserersatz 6 Stunden lang mit 55 Liter kochender 2 %-iger Schwefelsäure, filtriert die abgepreßte und mit reinem Kalziumkarbonat neutralisierte Lösung, dickt sie im Vakuum auf 1/4 ihres Volumens und sodann im Wasserbade zum Sirup ein, befreit diesen durch wiederholte Reinigung mit Alkohol von Gips, Gummi u. a. und läßt kristallisieren.

Die l-Xylose kristallisiert in schönen weißen Nadeln bezw. langen zugespitzten monoklinen, doppelbrechenden Prismen Schmp. 144 bis 145°. Das Drehungsvermögen ist für Lösungen bis 34 % 18,095 + 0,06966 p. Frische Lösungen zeigen starke Multirotation. 100 Teile reduzieren ebensoviel Fehlingsche Lösung wie 100 Teile Glykose.

Zum Unterschied von Arabinose dient das optische Verhalten des Osazons[2]): 0,2 g Osazon in 6 ccm Alkohol und 4 ccm Pyridin drehen im Dezimeterrohr

l-Arabinosephenylosazon + 1° 10′
l-Xylosephenylosazon — 0° 15′

sowie die Oxydation zur Xylonsäure.

Bertrands Reaktion[3]). In die Mischung von 0,2 g Substanz (Xylose) mit 1 ccm Wasser und 0,5 g Kadmiumkarbonat bringt man 0,25 g Brom (7—8 Tropfen), erwärmt im Probierglase ganz gelinde und läßt 8—12 Stunden im lose verkorkten Probierglase stehen, verdampft dann in einem Schälchen fast zur Trockne, löst in 4--5 ccm Wasser, filtriert, dampft wieder fast bis zur Trockne und setzt 1 ccm Alkohol zu. Bald scheidet sich das kristallisierende Doppelsalz von xylonsaurem Kadmium mit Bromkadmium ab, und nach 3—4 Stunden sieht man unter dem Mikroskop charakteristische, schmälere oder breitere Nadeln, welche zuweilen wetzsteinartig oder auch wohl sternförmig verwachsen sind.

Das geeignetste Material zur Darstellung der Arabinose ist der Kirschgummi: Man kocht 1 Kilo Kirschgummi während

---

[1]) Liebigs Annalen d. Chem. u. Pharm. **271**, 41.
[2]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3386 (1899).
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1, 136 (1900).

10 Stunden mit 7½ Liter Wasser und 500 g konzentrierter Schwefelsäure, neutralisiert mit Baryt, engt ein und extrahiert mit 96 % Alkohol. Man destilliert aus dem Sirup den Alkohol ab. Sehr bald kristallisiert die Arabinose, die, ähnlich wie die Xylose, durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt wird.

Arabinose kristallisiert in Drusen schöner, glänzender, zerbrechlicher Nadeln oder Prismen, Schmelzp. 160°. $[\alpha]_D + 105{,}1$, frische Lösungen zeigen Multirotation. Eine 1 %ige Lösung scheidet aus Fehlingscher Lösung auf 1 Tl. Arabinose, 1,9—2 Tl. Kupfer aus. Zur Abscheidung der Arabinose ist das ganz unlösliche Diphenylhydrazon[1]) geeignet.

Auch die tierischen Organe enthalten, wenn auch in kleinen Mengen Stoffe, die bei der Destillation mit Salzsäure Furfurol liefern. Berechnet man aus ihm die Menge der Pentose (als Xylose), so enthält das Pankreas in 100 Teilen Trockensubstanz 2,48, Kalbsleber und Kalbsthymus 0,16—0,56, die Rindsthyreoidea 0,50, das Gehirn 0,22, der Muskel 0,11 g, der gesamte menschliche Organismus etwa 10,5 g Pentose, also eine gar nicht unbedeutende Menge[2]). Nach anderen Angaben[3]) enthält Kalbsleber 0,158 %, Kalbsthymus 0,114 bis 0,148 %, Kalbspankreas 0,432—0,645 %, Menschenleber 0,098 %, Menschenpankreas 0,22 %, Menschengehirn 0,107 %, Stierhoden 0,104 % Pentose. Der Gehalt nimmt durch Fäulnis schnell ab.

Die furfurolliefernden Substanzen der Organe sind Nukleoproteide, zusammengesetzte phosphorhaltige Eiweißkörper der Zellkerne, aus denen durch Kochen mit Säuren Kohlehydrate, im besonderen Pentosen, abgespalten werden können[4]).

Zur Aufsuchung dieser „Organpentose“ war, wie die obigen Zahlen zeigen, das Pankreas das geeignetste Organ. Nachdem Hammarsten und E. Salkowski[5]) aus dem Extrakt dieser Drüse nach Kochen mit Säuren ein Pentosazon gewonnen hatten, gelang es C. Neuberg[5]) nachzuweisen, daß diese Pentose l-Xylose ist. Sie wurde erkannt an den Eigenschaften der Säure, die durch Einwirkung von Brom auf den zuckerhaltigen Extrakt des mit Bromwasserstoff hydrolysierten Pankreasauszuges entstand und sich als l-Xylonsäure erwies. Auch die Pentose des Lebernukleoproteids ist l-Xylose[6]).

Diese Erkenntnis hat einen besonderen Wert mit Rücksicht auf das Vorkommen von Pentosen im Harn. E. Salkowski machte die Entdeckung, daß der Harn gewisser Menschen — die Fälle sind nicht gerade häufig — Pentosen enthält. Der Harn reduziert, ist aber weder optisch aktiv noch gärungsfähig, gibt die Pentosen-

---

[1]) C. Neuberg u. J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 38 (1902).

[2]) G. Grund, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 111 (1902).

[3]) E. Bendix-E. Ebstein, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 106. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **2**, 1.

[4]) A. Kossel, Arch. f. Physiol. 1893, S. 157, 380.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 28 (1894), **27**, 535 (1899). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1467 (1902).

[6]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 475 (1903), Centralbl. f. med. Wissensch. (1892), Nr. 19, 32. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr 17.

reaktionen stark und liefert beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin ein in heißem Wasser lösliches, bei 159° schmelzendes Pentosazon. Diese Pentose wurde von C. Neuberg[1]) aus dem Alkoholextrakte des Harns mittelst Diphenylhydrazin abgeschieden und nach der Methode von Ruff und Ollendorf aus dem Hydrazon rein dargestellt. Es war r-Arabinose. Sie scheint im Harn nur zum Teil frei zu sein, zum Teil gebunden, vielleicht in Form eines Ureids; jedenfalls nimmt das Reduktionsvermögen des Harns bei der Pentosurie nach dem Kochen mit Säuren zu. Nach einer Einzelbeobachtung von R. Luzzatti soll im Harn auch l-Arabinose auftreten können[2]). Die Harnpentose ist also verschieden von der Organpentose.

Methylpentosen.

Zur Untersuchung auf Methylpentosen[3]) destilliert man die betreffenden Stoffe mit Salzsäure in ähnlicher Weise, wie dies bei der Bestimmung der Pentosen in Pentosanen etc. geschieht. Es bildet sich wie dort Furfurol, so hier Methylfurfurol

$$\underset{\text{Methylpentose}}{C_5H_7(CH_3)O_5} - 3\,H_2O = \underset{\text{Methylfurfurol.}}{C_5H_3(CH_3)O_2}$$

Bei Abwesenheit größerer Mengen von Furfurol erkennt man das Methylfurfurol daran, daß es auf Xylidinazetatpapier nicht einen roten, sondern einen gelben Fleck erzeugt, ferner daran, daß es mit Phlorogluzin nicht einen grünschwarzen, sondern einen zinnoberroten Niederschlag gibt. Das Methylfurfurolphlorogluzid ist in Alkohol leicht löslich, das Furfurolphlorogluzid unlöslich.

Eine Reaktion, die auch bei Anwesenheit von Furfurol Methylfurfurol anzeigt, ist die von Maquenne-Tollens[4]): Wenn man die Destillate, welche Methylfurfurol enthalten, mit ihrem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure vermischt und sehr gelinde und langsam auf gegen 100° C erwärmt und diese Temperatur einige Minuten anhalten läßt, so erscheint bei Beobachtung mit einem Spektralapparate im hellen Spektrum zuerst eine schwache dunkle Linie zwischen Grün und Blau. Allmählich wird die Linie dunkler und breiter, indem sie sich nach dem violetten Ende des Spektrums ausdehnt, während das Grün des Spektrums stark sichtbar bleibt. Bei Gegenwart von viel Methylfurfurol schwindet sehr bald der hellere Raum zwischen der Linie und dem Violett und es tritt vom Grün an allgemeine Verdunkelung ein.

Zur quantitativen Bestimmung[5]) verfährt man zunächst wie bei den Pentosen (s. S. 121) und wiegt den Phlorogluzidniederschlag. Dann behandelt man ihn mit Alkohol. Hierbei löst sich nur das Phloro-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2, 2243 (1900).
[2]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 87 (1904).
[3]) J. A. Widtsoe und B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 143 (1900). E. Votocek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1195 (1897).
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 146 (1900).
[5]) W. B. Ellet u. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 492 (1905). B. Tollens-W. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2441 (1907).

gluzid des Methylfurfurols. Man wägt nach dem Trocknen wieder und erfährt aus dem Unterschied beider Wägungen die Menge des Methylfurfurols.

Aldohexosen $C_6H_{12}O_6$.

Hexite	Hexosen	Hexonsäuren	Tetraoxyadipinsäuren
Mannit	Mannose	Mannonsäure	Mannozuckersäure
Idit	Idose	Idonsäure	Idozuckersäure
Sorbit	Glykose	Glykonsäure	Zuckersäure
	Gulose	Gulonsäure	Zuckersäure
Dulcit	Galaktose	Galaktonsäure	Schleimsäure
Talit	Talose	Talonsäure	Taloschleimsäure.

d-Mannose ist bisher nur selten und in nur kleinen Mengen frei in Pflanzen aufgefunden worden. In größeren Mengen ist es dagegen in den Zellwandbestandteilen gewisser Pflanzen als Mannozellulose enthalten, besonders reichlich in der Steinnuß, die infolgedessen auch das Material zu ihrer Darstellung liefert. Die billigen Abfälle, welche bei der Fabrikation von Knöpfen aus Steinnüssen erhalten werden, werden hydrolytisch gespalten[1]). Charakteristisch für die Mannose ist das Phenylhydrazon. Es ist in kaltem Wasser fast unlöslich und scheidet sich beim Vermischen einer kalten wässerigen Mannoselösung mit essigsaurem Phenylhydrazin als kristallinischer Niederschlag aus. Durch Zersetzen des Hydrazons mit Benzaldehyd wird reine Mannose gewonnen, rhombische Prismen aus 90%igem Alkohol. Schmp. 132° $[\alpha]_D + 14{,}25°$ in 2% wässeriger Lösung.

Der durch Reduktion aus der Mannose entstehende **d-Mannit** ist in Pflanzen weit verbreitet. Besonders reichlich, in Mengen von 30—60% enthält ihn die Manna, der eingetrocknete Saft aus dem Stamme der Mannaesche (Fraxinus ornus). Agaricus integer enthält auf Trockensubstanz berechnet 19—20%. Mannit findet sich ferner in Sellerie, Laminaria saccharina, Syringa vulgaris, Oliven etc. Auch im Secale cornulum sowie im Roggenbrot ist er enthalten.

Mannit kristallisiert in Nadeln oder rhombischen Prismen. Schmp. 166°, dreht nur schwach links, setzt man jedoch zur Lösung Borsäure, borsaure oder wolframsaure Salze, so wird die Lösung rechtsdrehend, mit anderen, besonders alkalisch reagierenden Stoffen linksdrehend.

Zur Aufsuchung und Charakterisierung von Mannit und anderer Polyalkohole sind Kondensationsprodukte mit Benzaldehyd und Paraldehyd geeignet, die man erhält, wenn man den Alkohol bei Gegenwart starker Salz- oder Schwefelsäure mit Benzaldehyd u. a. schüttelt. Die in Wasser schwer löslichen Verbindungen lassen sich durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure wieder in den Aldehyd und den Alkohol spalten. (J. Meunier)[2]).

d-Glykose (d-Glukose, Dextrose, Traubenzucker). Die d-Glykose findet sich häufig zusammen mit d-Fruktose (Lävulose) in süßen

[1]) R. Reis, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 609 (1889). E. Fischer-J. Hirschberger, ebenda 3218.

[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 1530 (1894).

Früchten und anderen Pflanzenteilen, besonders in den Nektarien der Blüten. Sie entsteht durch Spaltung mittelst Säuren oder Enzymen aus Disacchariden und Polysacchariden, sowie aus Glykosiden. Sie ist enthalten in Blut und Lymphe und findet sich bei Erkrankungen des Pankreas (Diabetes mellitus) sowie nach Eingabe von Phlorrhizin im Harn.

Zur Darstellung von Traubenzucker aus Rohrzucker[1]) trägt man in 12 Liter Alkohol von 90° Tr., die zusammen mit 480 ccm rauchender Salzsäure auf 45—50° C erwärmt wurden, 4 Kilo Rohrzuckerpulver unter Umrühren ein. Nach 2 Stunden ist der Zucker gelöst und invertiert. Man läßt erkalten und rührt dann zur Anregung der Kristallisation etwas wasserfreie Dextrose ein. Nach einigen Tagen sammelt man das Dextrosepulver auf einer Nutsche, wäscht mit verdünntem Alkohol salzsäurefrei und kristallisiert die Dextrose um. Man löst sie hierzu in der Hälfte ihres Gewichtes Wasser im Wasserbade, fügt das doppelte Volumen 90—95% Alkohol hinzu und impft mit einer kleinen Menge Dextrose.

Aus Methyl- oder Äthylalkohol kristallisiert der Traubenzucker wasserfrei, aus Wasser als „Hydrat“ $C_6H_{12}O_6 + H_2O$ in Warzen oder blumenkohlartigen Massen. Der wasserfreie Traubenzucker schmilzt bei 146°, geht bei 170° unter Wasserabgabe in Glykosan, bei stärkerem Erhitzen in Karamel über. Dextrose ist weniger süß als Rohrzucker. Ihre Lösungen drehen rechts. Das Drehungsvermögen ist, wenn man die Lösungen ohne zu erwärmen bereitet, 5—6 Minuten nach der Lösung 105° und sinkt bei Zimmertemperatur allmählich, beim Kochen der Lösung aber schnell auf

$$[\alpha]_D\ 52{,}5 + 0{,}018796\ p + 0{,}00051683\ p^2).$$

Sie zeigt also starke Birotation („Wenigerdrehung“).

Zum Nachweis des Traubenzuckers dienen die Reduktionsproben (S. 115), die Phenylhydrazinprobe (S. 118) und die Gärungsprobe (s. Kap. 12), zur Bestimmung die Untersuchung im Polarisationsapparat und die Titrierung mit Fehlingscher Lösung (S. 115).

d-Sorbit, welcher gleichzeitig mit Mannit aus d-Glykose bei der Reduktion mit Natriumamalgam entsteht, findet sich im Saft der Vogelbeeren, in Birnen, Äpfeln und anderen Rosazeenfrüchten. Er dreht in Wasser gelöst nicht oder schwach links; nach Zusatz von Borax schwach rechts.

d-Galaktose ist in freiem Zustande bisher weder im Pflanzen- noch Tierreiche nachgewiesen worden. Man erhält sie durch Säure- und Enzymspaltung aus Milchzucker, durch Spaltung mit Säuren aus Raffinose, Stachyose, verschiedenen Pflanzenschleim- und Gummiarten, aus dem Zerebrin[3]) u. a.

Darstellung von Galaktose[4]). Milchzucker wird 4 Stunden mit der zehnfachen Menge zweiprozentiger Schwefelsäure im kochenden Wasserbade erhitzt. Dann neutralisiert man genau mit Baryt, dampft ein, bringt den Sirup durch Impfen mit Galaktose zu Kristallisation und reinigt diese nach dem Absaugen, indem man sie in Vierfünftel ihres Gewichtes Wasser durch Erwärmen löst und die Lösung mit ihrem doppelten Gewichte an 93% Alkohol vermischt.

Galaktose bildet Kristallkörner vom Schmp. 168°. $[\alpha]_D + 83{,}88 + 0{,}0785\,p - 0{,}209\,t$, zeigt Birotation, reduziert in 1%iger Lösung

---

1) B. Tollens, Kohlehydrate I. 39.
2) B. Tollens-E. Parcus, Liebigs Annal. d. Chem. und Pharm. **257**, 160
3) H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 209 (1890).
4) Ost, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3006 (1890).

4,7 Mol. CuO der mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnten Fehlingschen Lösung. Sie ist gärungsfähig [1]).

Durch Reduktion mit Natriumamalgam entsteht aus Galaktose Dulzit.

Zum Nachweis der Galaktose dient die Oxydation zu Schleimsäure durch Salpetersäure (s. u.), die auch für den Harn empfohlen wird [2]).

Dulzit (Melampyrit, Evonymit) findet sich in der Dulzit-Manna von Madagaskar, im Kraut von Melampyrum nemorosum, im Kambialsaft von Evonymus europaeus und anderen Pflanzen. Er ist optisch inaktiv.

Ketohexosen.

Ketosen sind nur wenige bekannt. Für uns kommen bisher in Betracht die d-Fruktose, welche bei der Reduktion mit Natriumamalgam ein Gemisch von Sorbit und Mannit liefert und die d-Sorbose, die zu d-Idit reduziert wird.

d-Fruktose (Lävulose) ist neben dem Traubenzucker ein wesentlicher Bestandteil der süßen Früchte. Sie entsteht zusammen mit Traubenzucker aus dem Rohrzucker durch ein Enzym, das Invertin, so wie beim Erwärmen mit verdünnten Säuren.

Die Darstellung aus diesem Gemisch ist schwierig, leichter gelingt diese aus einem stärkeähnlichen Kohlehydrat, dem Inulin. Man erwärmt 1 Teil Inulin eine Stunde lang im Wasserbade mit 5 Teilen einer halbprozentigen Schwefelsäure, erwärmt dann mit kohlensaurem Baryum und dampft das Filtrat zum dünnen Sirup, welcher nach Einimpfen von etwas Lävulose verhältnismäßig schnell kristallisiert [3]).

Die Lävulose gibt dieselben Reduktionsproben wie die d-Glukose und andere Zucker; sie ist wie diese gärungsfähig und bildet beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin Glykosazon. Sie unterscheidet sich von ihr durch die Linksdrehung. $[\alpha]_D$ ist in 10%iger Lösung bei 20°C etwa — 90 bis 92°. Von besonders großem Einfluß auf das Drehungsvermögen der Lävulose ist die Temperatur. Dieses sinkt mit steigender Temperatur: bei 0°C ist $[\alpha]_D$ in 10%iger Lösung — 101°, bei 40° C — 77°.

Erwärmt man eine kleine Menge Lävulose bei Gegenwart von etwa 12% Salzsäure mit etwas Resorcin, so färbt sich die Lösung tief rot und läßt allmählich einen braunroten Niederschlag ausfallen, der sich im Alkohol wieder mit tiefroter Farbe löst (Seliwanoffs Probe) [4]). Diese Reaktion ist aber nicht für Lävulose durchaus charakteristisch, denn auch Substanzen, welche bei der Hydrolyse Lävulose liefern, geben sie und weiterhin auch andere Ketosen, z. B. Sorbose.

Charakteristisch ist das Verhalten zu asymmetrischem Methylphenylhydrazin. Setzt man zur hinreichend konzentrierten alkoholischen Lösung der Lävulose auf 1 Mol. des Zuckers 2 Mol.

---

[1]) B. Tollens-W. E. Stone Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1573 (1888).
[2]) R. Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 158 (1907).
[3]) Tollens, Kohlehydrate II, 127.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 181 (1887).

des Methylphenylhydrazins, fügt eine dem Hydrazin gleiche Menge 50%iger Essigsäure hinzu und erhitzt 3—5 Minuten auf siedendem Wasserbade oder besser während 24 Stunden auf 40° C, so scheidet sich das Methylphenylosazon ohne weiteres, manchmal erst nach Zusatz einiger Tropfen Wasser, kristallinisch ab. Ist die Ausscheidung ölig, wie dies bei der Untersuchung von Organextrakten der Fall sein kann, so wäscht man das Öl mit Wasser, trocknet im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure, löst in absolutem Alkohol, filtriert und stellt in eine Kältemischung aus Äther und fester Kohlensäure. Das Osazon scheidet sich kristallinisch ab und wird aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln Schmp. 158—160°. 0,2 g des Methylphenylfruktosazons drehen in 4 ccm Pyridin und 6 ccm Alkohol + 1°40′ [1]).

Auch mit anderen Ketosen reagiert das Methylphenylhydrazin [2]) unter Bildung von Osazonen. Mit Aldosen liefert es bei der üblichen Arbeitsweise farblose Hydrazone, aus denen erst bei sehr langem Stehen wenig Osazon zu entstehen scheint.

Diese Methode zum Nachweis auf Lävulose hat sich bereits bei biologischen Untersuchungen als brauchbar erwiesen [3]).

Lävulose findet sich zuweilen im Harn neben Dextrose, in seltenen Fällen aber auch ohne diese. Hier wird man auf Lävulose hingewiesen, wenn Reduktions- und Drehungsvermögen bei vollkommener Vergärbarkeit der optisch aktiven Substanz nicht in Übereinstimmung miteinander stehen. Dreht der Harn links, ist die optisch aktive Substanz vollkommen vergärbar, stimmt die Linksdrehung mit der aus dem Drehungsvermögen für Lävulose berechneten überein und ist das Osazon Glykosazon, so ist die Anwesenheit von Lävulose wahrscheinlich, wird aber erst sicher, wenn sich, wie dies H. Rosin [4]) in einem Falle von Lävulosurie gelang, das Methylphenylosazon darstellen läßt.

Auch im Blute ließ sich Lävulose mit Methylphenylhydrazin nachweisen bei einem Menschen eine und dreiviertel Stunden nach Aufnahme von 100 g Lävulose. In dem soeben erwähnten Fall von Lävulosurie enthielt das Blutserum 1,5% Lävulose.

Die Methoden zum Nachweis der Lävulose sind auch weiter von Bedeutung, weil man beobachtet hat, daß die Assimilation der Lävulose bei Störungen der Leberfunktion herabgesetzt ist, man also umgekehrt auch aus dem Übergang von Lävulose in den Harn nach Eingabe entsprechend großer Lävulosemengen einen Schluß auf eine Störung der Leberfunktion machen könnte [5]).

---

[1]) C. Neuberg u. Strauss, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 232 (1902).

[2]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 960 (1902), **37**, 4616 (1904), Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 500 (1905).

[3]) Vgl. C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4616 (1904).

[4]) Festschr. f. E. Salkowski S. 105, Berlin 1904. R. Lépine-Boulud, Rev. d. med. 1904.

[5]) F. Umber, E. Salkowskis-Festschr. S. 375.

d-Sorbose[1]) wird, wie von Bertrand gefunden wurde, aus dem Sorbit des Saftes der Vogelbeeren durch eine Art Gärungsprozeß, der anscheinend durch eine besondere Bakterienart (Bacterium xylinum Brown) vermittelt wird, gebildet. Dieselben Bakterien besitzen die merkwürdige Eigenschaft, auch andere mehrwertige Alkohole zu Ketosen zu oxydieren: d-Mannit zu d-Fruktose, l-Arabit zu Ketoarabinose, Erythrit zu Erythrulose, Glyzerin zu Dioxyaceton.

d-Sorbose bildet rhombische Kristalle, dreht links, $[\alpha]D$ ist in 10%iger Lösung bei 20^0 C $-43{,}13^0$; sie schmeckt süß; sie reduziert erheblich schwächer als Glykose.

Zucker mit mehr als 6 Kohlenstoffatomen.

Zucker mit mehr als 6 Kohlenstoffatomen wurden auf folgendem Wege synthetisch dargestellt: (Kiliani, E. Fischer). Die Zucker addieren, wie andere Aldehyde, Blausäure unter Bildung von Zyanhydrinen. Zyanhydrine lassen sich verseifen, d. h. die Nitrilgruppe geht unter Aufnahme von Wasser in die Karboxylgruppe über.

$$\underset{\text{Blausäure}}{HCN} + H_2O = \underset{\text{Formamid}}{HCONH_2}$$

$$\underset{\text{Formamid}}{HCONH_2} + H_2O = \underset{\text{Ameisensäure}}{HCOOH} + NH_3$$

$$\underset{\text{Azetzyanhydrin}}{CH_3\cdot CH(OH)\cdot CN} + 2H_2O = \underset{\text{Milchsäure.}}{CH_3\cdot CH(OH)\cdot COOH} + NH_3$$

Aus den Cyanhydrinen der Zuckerarten entstehen in entsprechender Weise Karbonsäuren, die um ein Kohlenstoffatom reicher sind als der Zucker, aus dem sie hervorgingen. Reduziert man nun diese Säure (bezw. ihr Lakton), so erhält man einen Aldehyd, d. h. einen um ein Kohlenstoffatom reicheren Zucker als vorher. Diesen kann man weiter zum Alkohol reduzieren (s. S. 116).

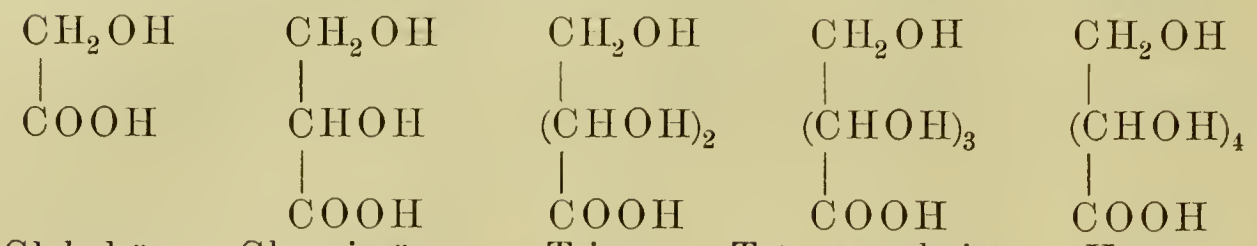
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
$(CHOH)_4$	$(CHOH)_4$	$(CHOH)_5$	$(CHOH)_5$	$(CHOH)_5$
CHO	$CHOH$	$COOH$	CHO	CH_2OH
Mannose	CN Zyanhydrin	Manno-heptonsäure	Manno-heptose.	Manno-heptit.

Von der Heptose gelangt man in entsprechender Weise zur Oktose, von der Oktose zur Nonose usw.

---

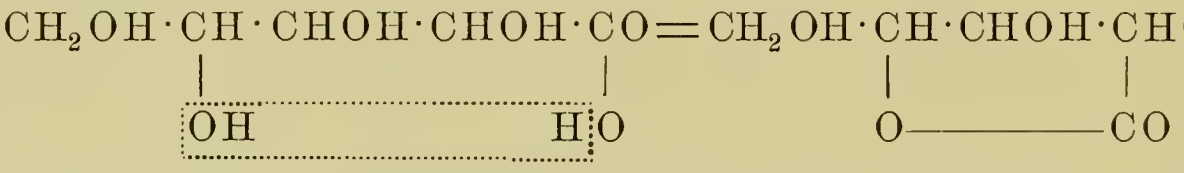
1) R. H. Smith-B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1285 (1900).

Die einbasischen Säuren der Zuckergruppe.



Glykolsäure | Glyzerinsäure | Trioxybuttersäure | Tetraoxyvaleriansäure (Pentonsäure) | Hexonsäure | usw.

Wie wir soeben sahen, erhält man die höheren Glieder dieser Reihe mittelst der Cyanhydrinreaktion aus den jeweils um ein Kohlenstoffatom ärmeren Zuckern. Aus den Zuckern mit gleicher Anzahl von Kohlenstoffatomen erhält man sie durch Oxydation mit Brom oder verdünnter Salpetersäure[1]). Beim Eindampfen ihrer Lösung gehen sie meist über in die Laktone, Verbindungen, die dadurch entstehen, daß das Wasserstoffatom der am γ-Kohlenstoffatom haftenden Hydroxylgruppe, einer allgemeinen Regel folgend, mit der Hydroxylgruppe der Karboxylgruppe unter Bildung von Wasser austritt; es entsteht ein inneres Anhydrid, gewissermaßen ein intramolekularer Ester



Diese Laktone sind meist schwerer löslich und haben ein größeres Kristallisationsvermögen als die Säuren. Im Unterschied zu den Säuren selbst lassen sie sich mit Natriumamalgam reduzieren und liefern die entsprechenden Zucker.

Zur Charakterisierung und Trennung dienen die Strychnin-, Bruzin- und Zinchoninsalze sowie die Phenylhydrazide.

Die Phenylhydrazide[2]) entstehen, wenn etwa 10%ige Lösungen der Säuren oder ihrer Laktone mit einem mäßigen Überschuß von Phenylhydrazin und der gleichen Menge 50%iger Essigsäure eine halbe bis zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt werden.

$$\ldots . CH(OH)\cdot COOH + NH_2\cdot NHC_6H_5 =$$
$$\ldots . CH(OH)\cdot CO\cdot NH\cdot NHC_6H_5 + H_2O$$

Durch Kochen mit Barytwasser lassen sich die Hydrazide zerlegen, so daß über sie die Säuren gewonnen werden können, Die Hydrazide (nicht die Hydrazone) geben die Bülowsche Reaktion[3]): rot- bis blauviolette Färbung mit konzentrierter Schwefelsäure und einem Tropfen Eisenchloridlösung.

Von den oben aufgeführten Säuren geben Glykolsäure und Glyzerinsäure keine Phenylhydrazide, ebensowenig Milchsäure, dagegen Ameisensäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure u. a., im besonderen die folgende Gruppe der Dikarbonsäuren.

---

[1]) Kiliani, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 1296, **19**, 3031, **21**, 3007.

[2]) Emil Fischer u. F. Passmore, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 2728 (1889).

[3]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **236**, 195.

Die zweibasischen Säuren der Zuckergruppe.

COOH | COOH	COOH | CHOH | COOH	COOH | $(CHOH)_2$ | COOH	COOH | $(CHOH)_3$ | COOH	COOH | $(CHOH)_4$ | COOH
Oxalsäure	Tartronsäure	Weinsäure	Trioxyglutarsäure	Tetraoxyadipinsäure

Diese Dikarbonsäuren entstehen bei Einwirkung energischer Oxydationsmittel auf die Zucker. Die kohlenstoffreicheren Säuren können hierbei bis zur Oxalsäure abgebaut werden.

Zur Isolierung dienen die Kalzium- und Bleisalze, ferner die Dihydrazide, welche sich durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser auszeichnen.

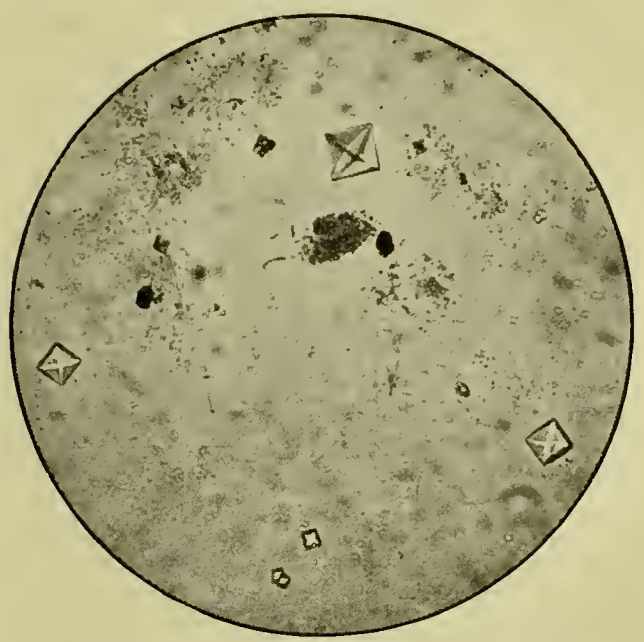


Fig. 11. Oxalsaurer Kalk.

Oxalsäure, $C_2H_2O_4 + 2H_2O$, $HOOC \cdot COOH$ entsteht bei der energischen Oxydation von Zucker, Stärke, Holz usw. mit Salpetersäure und wird im Großen aus Zellulose (Sägemehl, Holzspäne) durch Schmelzen mit Natronhydrat hergestellt.

Synthetisch bildet sie sich durch Vereinigung von Kohlensäure und Natrium bei 360°.

$$2\,CO_2 + 2\,Na = C_2O_4Na_2$$

Die Oxalsäure kristallisiert mit 2 Mol. Wasser in monoklinen Säulen, die in trockener Luft verwittern, Schmp. 98°. 1 Teil löst sich bei 14,5° in 10,46 Teilen Wasser, in 2,5 Teilen kaltem, viel leichter in heißem Alkohol. 100 Teile Äther lösen bei 15° 1,266 Teile Oxalsäure. Das Kalziumsalz ist in Essigsäure unlöslich und dient zum Nachweis sowie zur Bestimmung der Oxalsäure.

Die Oxalsäure bildet das Material zur Darstellung der Ameisensäure: Man erhitzt wasserfreies Glyzerin mit kristallisierter Oxalsäure bis zum Aufhören der Kohlensäureentwickelung.

$$\begin{matrix}COOH\\|\\COOH\end{matrix} = HCOOH + CO_2$$

Oxalsäure — Ameisensäure

Beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure zerfällt die Oxalsäure in Kohlenoxyd, Kohlensäure und Wasser.

$$\underset{\text{Oxalsäure}}{C_2H_2O_4} = \underset{\text{Kohlenoxyd}}{CO} + \underset{\text{Kohlensäure}}{CO_2} + H_2O$$

Die Oxalsäure ist im ganzen Pflanzenreiche von den Algen bis zu den Phanerogamen weit verbreitet. Teils findet sie sich im Zellsaft als Kalium- oder Natriumsalz gelöst, teils in charakteristischen Kristallen, häufig in Oktaedern, als oxalsaurer Kalk in den Zellen abgelagert. Der Organismus der Tiere ist frei von Oxalaten. Nur in sehr kleinen Mengen findet es sich im Harn der Tiere. Oxalsaurer Kalk bildet gelegentlich durch Härte und Maulbeerform ausgezeichnete Steine in der Blase.

Weinsäure, $C_4H_6O_6 \cdot HOOC \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Die Weinsäure kommt in vier Formen vor:

1. Rechtsweinsäure, 2. Linksweinsäure, 3. Traubensäure, 4. Mesoweinsäure.

Die Rechtsweinsäure gehört zu den verbreitetsten Pflanzensäuren. Aus dem Traubensafte scheidet sich bei der Gärung das saure Kaliumsalz der Rechtsweinsäure ab, während Traubensäure noch in Lösung bleibt (Weinstein, Cremor Tartari). Durch Kochen mit Kalziumkarbonat oder Chlorkalzium erhält man aus dem Kaliumsalz das Kalksalz und aus letzterem durch Zerlegen mit Schwefelsäure die Weinsäure.

Die Weinsäure kristallisiert in monoklinen Säulen, ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, nicht in Äther. In 100 Teilen Wasser lösen sich bei 22^0 136,6 Teile Weinsäure; 100 Teile absoluter Alkohol lösen 20,38 Teile Weinsäure bei 15^0 C. Bei raschem Erhitzen schmilzt d-Weinsäure gegen 170^0 und zersetzt sich oberhalb dieser Temperatur bald unter Gasentwickelung. Das Drehungsvermögen einer 20 %-igen Weinsäurelösung ist bei $15-20^0$ C $[\alpha]_D + 11{,}5$ bis 12^0. Seignettesalz $C_4H_4O_6KNa + 4H_2O$. Brechweinstein (Tartarus stibiatus) $C_4H_4O_6(SbO)K + {}^1/_2 H_2O$.

Linksweinsäure wurde 1848 von Pasteur durch Zerlegung der Traubensäure erhalten.

Traubensäure, $2C_4H_6O_6 + 2H_2O$ entsteht durch Erhitzen von Weinsäure mit Wasser auf 180^0. Sie kristallisiert im triklinen System; verwittert langsam schon bei gewöhnlicher Temperatur. 1 Teil der kristallisierten Säure löst sich in 4,84 Teil Wasser von 20^0 und in 48 Teilen kaltem Alkohol. Die Traubensäure verliert das Kristallwasser rasch bei $100-110^0$ und schmilzt dann bei 205—206^0 unter Zersetzung. Sie ist in Wasser schwerer löslich als Weinsäure.

Mesoweinsäure, $C_4H_6O_6 + H_2O$ entsteht neben Traubensäure beim Erhitzen von Rechtsweinsäure mit wenig Wasser auf 165^0 C. Sie ist wie die Traubensäure optisch inaktiv. Ihre Salze lassen sich nicht in optisch aktive Verbindungen zerlegen. Sie kristallisiert in rektangulären Tafeln, die in trockener Luft verwittern. Bei 100^0 C verliert sie ihr Kristallwasser und schmilzt bei 143^0. 1 Teil löst sich in 0,8 Teil Wasser von 15^0. Das saure Kaliumsalz zeichnet sich vor dem der anderen Weinsäuren durch seine leichte Löslichkeit aus.

Trioxyglutarsäuren und **Tetraoxyadipinsäuren** entstehen bei der Oxydation der Zucker mit konzentrierter Salpetersäure. Von ersteren

gibt es vier, von letzteren zehn Stereoisomere (vgl. S. 138 u. 139). Durch die Oxydation von Traubenzucker entsteht Zuckersäure, durch die Oxydation von Galaktose Schleimsäure. Da beide Säuren durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Kaliumsalze, sowie durch den verschiedenen Schmelzpunkt ihrer Diphenylhydrazide leicht zu unterscheiden sind, so dienen diese Säuren dazu, festzustellen, ob in einem Gemisch, aus dem sich der Zucker nicht herausholen läßt, Traubenzucker bezw. Galaktose enthalten ist.

d-Zuckersäure $C_6H_{10}O_8$. Zur Darstellung dampft man den Brei von 20 Tl. Stärke und 20 Tl. Wasser mit 100 Tl. Salpetersäure vom spez. Gew. 1,15 in einer flachen Schale bei anfangs 40—50°, zuletzt bei 60—70° auf dem Wasserbade zum dünnen Sirup ab. Man verdünnt mit dem gleichen Volumen Wasser, sättigt heiß mit trockenem Kaliumkarbonat und übersättigt stark mit Essigsäure. Der alsbald entstehende Niederschlag von saurem zuckersaurem Kalium wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert [1]).

Schleimsäure $C_6H_{10}O_8$. 20 Tl. Milchzucker werden mit 250 Tl. Salpetersäure (spez. Gew. 1,15) auf dem Wasserbade langsam auf 40 Tl. eingedampft. Dann verdünnt man die dickliche Masse nach dem Erkalten mit dem gleichen Volumen Wasser, saugt die auskristallisierte Schleimsäure nach einigen Tagen ab und wäscht sie mit Wasser aus. Sie bildet ein mikrokristallinisches Pulver, das sich bei 14° in 300 Tl., in der Siedhitze in 80 Tl. Wasser löst. Sie ist optisch inaktiv und schmilzt bei 213° unter Zersetzung. Beim Eindampfen ihrer wässerigen Lösung geht sie in die Laktonsäure $C_6H_8O_7$ über. Bei der trockenen Destillation von schleimsaurem Ammoniak entsteht Pyrrol, das einen mit Salzsäure benetzten Fichtenspan tiefrot färbt.

$$\begin{array}{l} CH(OH)-CH(OH)CO_2(NH_4) \\ | \\ CH(OH)-CH(OH)CO_2(NH_4) \end{array} = \begin{array}{l} CH:CH \\ | \quad\quad >NH + 4H_2O + 2CO_2 + NH_3 \\ CH:CH \end{array}$$

Schleimsaures Ammoniak Pyrrol.

Isozuckersäure aus Glykosamin s. Kap. 20. Rhomb. Kristalle, Schmelzp. 185°, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwierig in Äther, dreht rechts.

---

1) B. Tollens-Sohst, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. **245**. B. Tollens-R. Gans, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. **249**, 215. B. Tollens, Kohlehydrate 1888, S. 308.

10. Kapitel.

Die Konfiguration der Zuckerarten.

Bei der Besprechung der Zuckerarten und auch schon früher bei den ungesättigten Säuren sind wir Körpern begegnet, die trotz gleicher Struktur, d. h. gleichartiger Verknüpfung der Atome verschiedene Eigenschaften besitzen. Es wurde erwähnt, daß es nicht weniger als 12 verschiedene Aldopentosen — je drei Arabinosen, Xylosen, Ribosen, Lyxosen — gibt. Sie unterscheiden sich durch ihr Verhalten im polarisierten Licht, durch Löslichkeit, Schmelzpunkt, durch die Eigenschaften ihrer Hydrazinderivate, durch Verschiedenheit ihrer Reduktions- und Oxydationsprodukte usw. Und doch sind in ihnen die fünf Kohlenstoffatome in einfacher Kette miteinander verbunden, enthält jede eine endständige Aldehydgruppe, enthalten sie die Wasserstoffatome und Hydroxylgruppen in gleicher Anordnung.

Zur Erklärung bedürfen die Hypothesen, die wir bisher unserer Anschauung über die Struktur der Moleküle organischer Verbindungen stillschweigend zugrunde legten, einer Erweiterung.

Wenn wir dem Grubengas die Formel CH_4 gaben, so sagten wir damit, daß das Kohlenstoffatom vier Valenzen besitzt, die durch vier einwertige Wasserstoffatome abgesättigt werden. Weiterhin machten wir die Annahme, daß die vier Valenzen des Kohlenstoffatoms gleichwertig sind, sei es, daß sie zur gegenseitigen Bindung von Kohlenstoffatomen untereinander, sei es zur Verbindung mit anderen Atomen oder Atomgruppen dienten. Mit diesen Voraussetzungen konnten wir die Struktur und das chemische Verhalten der verschiedensten Verbindungen erklären. Wenn wir jetzt auf Verbindungen stoßen, deren Eigenschaften wir nicht mehr ohne weiteres erklären können, so ist eine naheliegende Annahme die, daß die Atome in den betreffenden Molekülen zwar in derselben Weise miteinander verknüpft, aber verschieden im Raume gelagert sind. Sie sind „stereoisomer“.

Eine Vorstellung, welche mit allen unserenübrigen Erfahrungen in Übereinstimmung bleibt und uns die Möglichkeit für das Verständnis

der Stereoisomerien gewährt, ist die zuerst von van'tHoff entwickelte Hypothese, nach welcher wir uns „die vier Affinitäten des Kohlenstoffatoms gegen die Ecken eines Tetraeders gerichtet denken, dessen Zentrum von dem Kohlenstoffatom selbst eingenommen wird".

„Stereoisomerien" treten stets dann ein, wenn das Kohlenstoffatom, wie unabhängig von van'tHoff auch Le Bel bemerkte, und andeutungsweise auch schon Pasteur annahm, ein „asymmetrisches" ist, d. h. wenn seine vier Valenzen durch vier verschiedene Atome oder Atomgruppen gesättigt sind.

R_1, R_2, R_3, R_4 seien die Ecken eines regulären Tetraeders, in dessen Mitte sich das Kohlenstoffatom C befinde: von C zu diesen

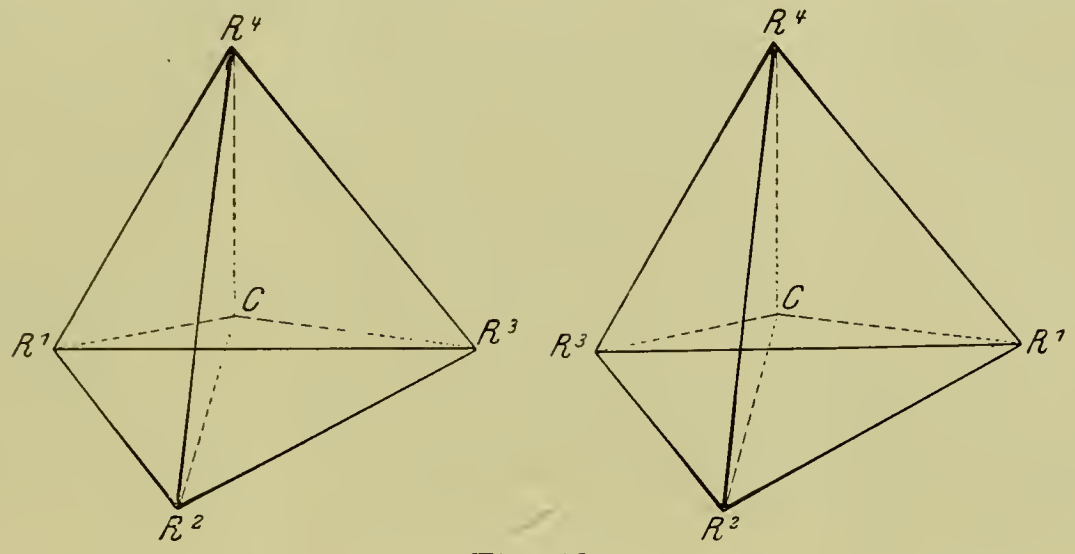
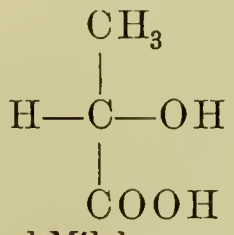


Fig. 12.

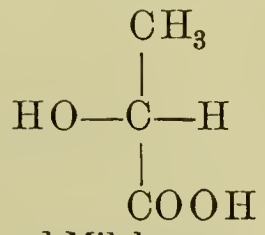
Ecken gehen die Richtungen der Affinitäten des Kohlenstoffatoms. R_1 etc. bezeichne aber gleichzeitig auch vier verschiedene mit dem Kohlenstoff verbundene Radikale.

Denken wir uns nun die Ecken mit dem Radikal R_4 als Spitze des Tetraeders, so können an der Basis die drei anderen Radikale in doppelter Weise angeordnet sein; das eine Mal geht die Richtung von R_2 zu R_3 zu R_1 links herum, das andere Mal rechts herum. Die beiden Tetraeder sind nicht gleich, sie können nicht übereinander gedeckt werden, das eine ist das Spiegelbild des anderen. Man bezeichnet sie als enantiomorph.

Ein Beispiel für eine Verbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom ist die Milchsäure, $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$. Mit einem Kohlenstoffatom C sind die den Radikalen R_1, R_2, R_3, R_4 entsprechenden Gruppen CH_3, H, OH, COOH verbunden. Denken wir uns das Kohlenstoffatom mit diesen Gruppen in einer Ebene liegend, so werden wir zwei den folgenden Figuren entsprechende, verschiedene Anordnungen erhalten, je nachdem wir uns H und OH auf der einen oder anderen Seite des asymmetrischen Kohlenstoffatoms liegend denken:



l-Milchsäure

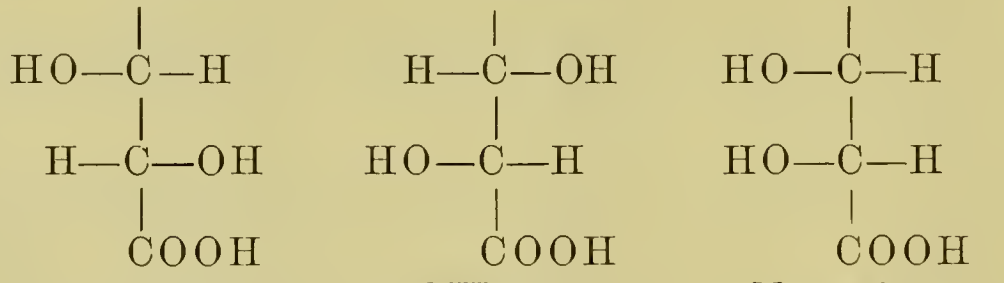


d-Milchsäure

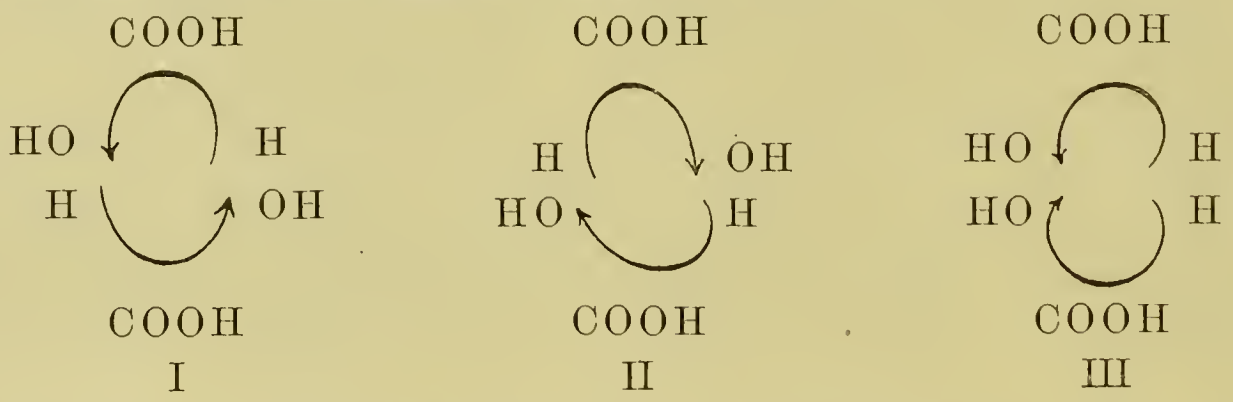
Die Milchsäure kommt nun in drei verschiedenen Formen vor: einer rechtsdrehenden, einer linksdrehenden und einer optisch inaktiven. Den beiden ersteren werden wir eines der obigen Symbole geben, die inaktive entsteht aus der Vereinigung einer gleichen Zahl rechts- und linksdrehender Moleküle. Heben wir die Asymmetrie auf, indem wir OH durch H ersetzen oder die Karbinolgruppe zur Karbonylgruppe oxydieren, so sind die nunmehr entstehende Propionsäure und Brenztraubensäure inaktiv. Bleibt aber die Asymmetrie erhalten, wie dies in den Salzen oder Estern der Milchsäure der Fall ist, so bleiben auch die Körper optisch aktiv.

Die drei stereoisomeren Verbindungen bezeichnen wir durch die Buchstaben l, d, r (oder d l). r bezeichnet immer die optisch inaktive, „razemische" Form. l und d beziehen sich auf die Anordnung der Atomgruppen im Raume, auf die „Konfiguration", wie sie durch die obige Schreibweise ausgedrückt wird, wobei die Wahl von l gerade für das obige Symbol zunächst willkürlich war. l und d bezeichnen also nicht das Drehungsvermögen.

Es können nun weiter in einem Körper auch zwei und mehr asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten sein. Die Weinsäure z. B. enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Sie kommt, wie erwähnt, in vier stereoisomeren Verbindungen vor, einer rechtsdrehenden und einer linksdrehenden d- und l-Weinsäure, der optisch inaktiven Traubensäure (r-Weinsäure) und der Mesoweinsäure:



Die linksdrehende Weinsäure entspricht der Figur I, die rechtsdrehende der Figur II, die Mesoweinsäure der Figur III. I und II sind Spiegelbilder voneinander (vergl. S. 155).



In Figur I schreitet man von H über COOH nach OH, wenn man an dem oberen Kohlenstoffatom beginnt nach links hin fort und in gleicher Richtung weiter, wenn man zu H, COOH und OH weitergeht; umgekehrt ist die Richtung bei II. Bei III ist die Rich-

tung von H über COOH zu OH im oberen und unteren Teil des Moleküls eine entgegengesetzte.

Nun zeigen in enantiomorphen Kristallen, welche, wie der rechts- und linksdrehende Quarz, optisch aktiv sind, die den Enantiomorphismus bedingenden Flächen gewissermaßen eine spiralige Anordnung in bezug auf die Hauptachse. Mit dieser ist, wie man annehmen kann, eine entsprechende asymmetrische Anordnung der Moleküle verbunden und diese bedingt die Zirkularpolarisation des durch den Kristall hindurchgehenden Lichtstrahls. Diese Vorstellung hatte sich schon Pasteur gebildet. Sie entwickelte van't Hoff weiter durch die Annahme, daß man auch ein in Lösung befindliches Molekül, das ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, als ein Medium auffassen kann, welches die optische Aktivität einer schraubenartigen Anordnung seiner kleinsten Teile, der Atome bezw. Atomgruppen verdankt. Geht der Lichtstrahl in einem linksdrehenden Molekül in einer linksgewundenen Schraubenlinie, so geht er in dem entsprechenden rechtsdrehenden in entgegengesetzter Richtung. Dies ist der Fall bei der l- und d-Milchsäure und der l- und d-Weinsäure.

In der Mesoweinsäure aber ist, wie die obige Figur andeuten soll, der Lichtstrahl gezwungen, innerhalb des Moleküls seine Richtung zu wechseln. Der einen Richtung im oberen Teil des Moleküls entspricht eine entgegengesetzte in seinem unteren Teil, die Drehung, die er im oberen Teil erfahren, wird im unteren Teil aufgehoben, der Lichtstrahl tritt optisch inaktiv aus dem Molekül aus.

Von der inaktiven Mesoweinsäure ist die ebenfalls optisch inaktive razemische Weinsäure, die Traubensäure, durchaus verschieden. Sie ist eine chemische Verbindung gleicher Moleküle d- und l-Weinsäure, kein Gemisch beider. Von einem solchen unterscheidet sie sich durch ihre besondere Kristallform, ihre geringere Löslichkeit in Wasser, durch höheren Schmelzpunkt, Kristallwassergehalt u. a. Es ist aber eine „lockere" Verbindung. Ihre Zerlegung gelingt vermittelst ihrer Salze.

Wenn man eine übersättigte Lösung des Natriumammoniumrazemats unterhalb von 28° C kristallisieren läßt, so erhält man, wie Pasteur beobachtete, enantiomorphe Kristalle, von denen die einen rechts, die anderen links hemiedrisch sind. Das Razemat zerfällt in wässeriger Lösung bei dieser Temperatur in die Salze der d- und l-Weinsäure. Die einen drehen den polarisierten Lichtstrahl nach rechts, die anderen nach links. Liest man die Kristalle heraus und stellt man aus ihnen die Säuren dar, so drehen auch die Säuren entsprechend verschieden. Diese Trennung erfolgt, obgleich die Salze der Rechts- und Linksweinsäure dieselbe Löslichkeit haben.

Bindet man aber die d- und l-Weinsäure an optisch aktive Basen, wie Strychnin, Cinchonin, Bruzin, so erhält man Salze der optischen Antipoden von verschiedener Löslichkeit. Solche Salze sind deshalb zur Zerlegung der Traubensäure — und anderer, razemischer Verbindungen — geeigneter als die Salze mit anorganischen Basen.

Fußend auf der Theorie vom asymmetrischen Kohlenstoffatom hat E. Fischer für die verschiedenen Zuckerarten ihre „Konfiguration“ ermittelt. Er zeigte, wie man sich eine Vorstellung über die Lagerung, welche die Atome in den Molekülen der verschiedenen Zucker haben, auf Grund ihres chemischen Verhaltens machen kann und erklärte die Verschiedenheiten der in ihrer Struktur gleichen Zuckerarten durch „Stereoisomerie“. Auf der folgenden Tafel sehen wir die „Projektionsformeln“ der Pentosen sowie der entsprechenden Pentite, in denen wir uns die drei asymmetrischen Kohlenstoffatome in den Schnittpunkten der wage- und senkrechten Linien zu denken haben. Sie zeigen, wie stereoisomere Verbindungen entstehen, je nachdem die Wasserstoffatome und die Hydroxylgruppen rechts oder links von der Linie liegen, welche die Kohlenstoffatome miteinander verbindet. Aus der Konfiguration der Pentosen ergibt sich auch die der Pentonsäuren, aus Konfiguration der Pentite die der Trioxyglutarsäuren.

Aldopentosen.

COH HO—|—H HO—|—H HO—|—H CH_2OH	COH H—|—OH H—|—OH H—|—OH CH_2OH	COH H—|—OH HO—|—H H—|—OH CH_2OH	COH HO—|—H H—|—OH HO—|—H CH_2OH
l-Ribose	d-Ribose	l-Xylose	d-Xylose
COH H—|—OH H—|—OH HO—|—H CH_2O	COH HO—|—H HO—|—H H—|—OH CH_2OH	COH H—|—OH HO—|—H HO—|—H CH_2OH	COH HO—|—H H—|—OH H—|—OH CH_2OH
l-Lyxose	d-Lyxose	l-Arabinose	d-Arabinose

Pentite.

CH_2OH H—|—OH H—|—OH H—|—OH CH_2OH	CH_2OH H—|—OH HO—|—H H—|—OH CH_2OH	CH_2OH H—|—OH HO—|—H HO—|—H CH_2OH	CH_2OH HO—|—H H—|—OH H—|—OH CH_2OH
Adonit aus l- und d-Ribose	Xylit aus l- und d-Xylose	l-Arabit aus l-Xylose und l-Arabinose	d-Arabit aus d-Lyxose und d-Arabinose

Eine weitere Tafel zeigt uns die stereoisomeren Aldohexosen. Aus ihr läßt sich ohne weiteres auch die Konfiguration der Hexite, Hexonsäuren und Tetraoxyadipinsäuren ablesen.

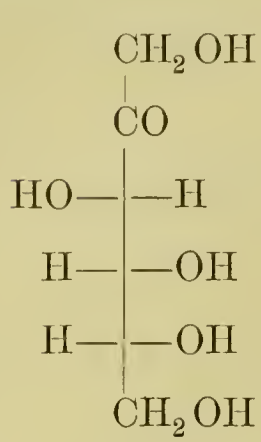
Mannitgruppe der Aldohexosen.

COH H—C—OH H—C—OH HO—C—H HO—C—H CH_2OH l-Mannose l-Mannit — l-Mannozuckers.	COH HO—C—H HO—C—H H—C—OH H—C—OH CH_2OH d-Mannose d-Mannit — d-Mannozuckers.	COH HO—C—H H—C—OH HO—C—H H—C—OH CH_2OH d-Idose l-Idit — l-Idozuckersäure	COH H—C—OH HO—C—H H—C—OH HO—C—H CH_2OH d-Idose d-Idit — d-Idozuckersäure
COH HO—C—H H—C—OH HO—C—H HO—C—H CH_2OH l-Glukose l-Sorbit	COH H—C—OH H—C—OH OH—C—H H—C—OH CH_2OH l-Gulose l-Zuckersäure	COH H—C—OH HO—C—H H—C—OH H—C—OH CH_2OH d-Glukose d-Sorbit	COH HO—C—H HO—C—H H—C—OH HO—C—H CH_2OH d-Gulose d-Zuckersäure

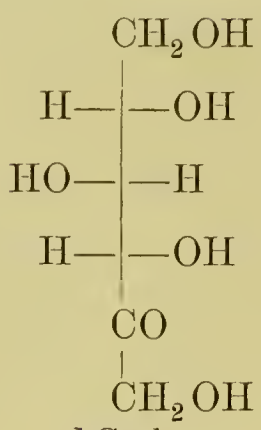
Dulcitgruppe der Aldohexosen.

COH HO—C—H H—C—OH H—C—OH HO—C—H CH_2OH l-Galaktose Dulzit	COH H—C—OH HO—C—H HO—C—H H—C—OH CH_2OH d-Galaktose Schleimsäure	COH HO—C—H HO—C—H HO—C—H HO—C—H CH_2OH	COH H—C—OH H—C—OH H—C—OH H—C—OH CH_2OH
COH H—C—OH H—C—OH H—C—OH HO—C—H CH_2O	COH HO—C—H HO—C—H HO—C—H H—C—OH CH_2OH	COH HO—C—H H—C—OH H—C—OH H—C—OH CH_2OH	COH H—C—OH HO—C—H HO—C—H HO—C—H CH_2OH d-Talose d-Talit — d-Taloschleims.

Weiter seien aufgeführt die Konfiguration der Fruktose und Sorbose:



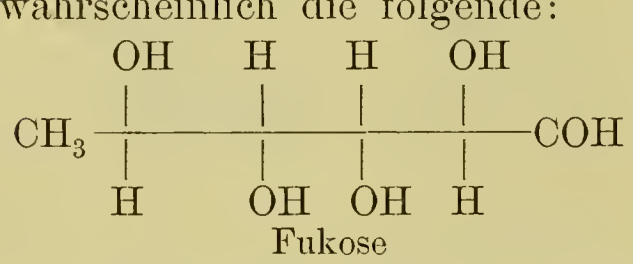
d-Fruktose



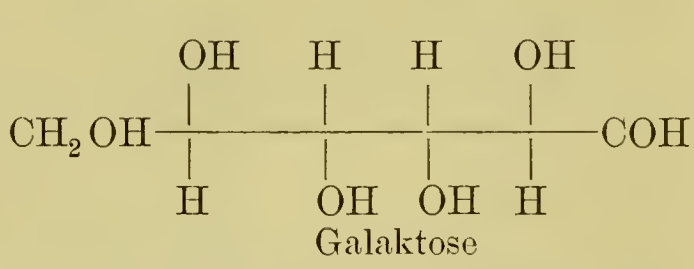
d-Sorbose

Wird die d-Fruktose reduziert, so kann die Umwandlung der Karbonyl- in die Karbinolgruppe in zweierlei Weise stattfinden; es kann sich das Wasserstoffatom links, die Hydroxylgruppe rechts von der Kohlenstoffkette an das zweite Kohlenstoffatom anlagern, aber auch umgekehrt, das Wasserstoffatom rechts und die Hydroxylgruppe links. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Anlagerung in der einen oder anderen Weise erfolgt, ist die gleiche. Bei der Reduktion der d-Fruktose entsteht daher ein Gemisch von d-Sorbit und l-Mannit. Aus der d-Sorbose entsteht analog d-Idit und d-Sorbit.

Von den Konfigurationen der Methylpentosen ist die der Fukose wahrscheinlich die folgende:



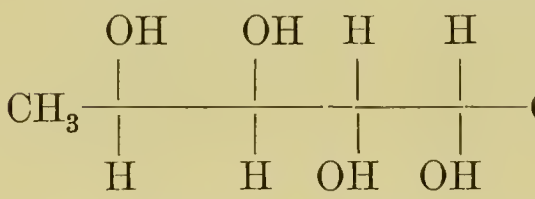
Fukose



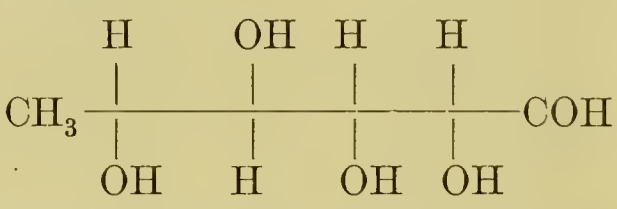
Galaktose

Die Fukose gehört anscheinend zur d-Galaktose. Daraus ergäbe sich auch die Konfiguration der Rhodeose, ihres optischen Antipoden [1]).

Die Konfiguration der Rhamnose ist [2]):



oder



Auf Grund welcher Tatsachen zuerst E. Fischer den Zuckern ihre Konfigurationen zuerkannte [3]), dies auseinanderzusetzen, würde hier zu weit führen. Eine Reihe von Beobachtungen, welche die Bestimmung der Konfiguration ermöglichten oder zur Bestätigung der Deduktionen E. Fischers dienen, werden wir noch im folgenden kennen lernen. Wir werden hier auch sehen, welchen Fortschritt nicht nur für die Chemie, sondern auch für die Physiologie der Kohlehydrate die Kenntnis ihrer Konfiguration bildete.

---

[1]) B. Tollens-W. Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2434 (1907).
[2]) E. Fischer-R. S. Morell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 382.
[3]) Vgl. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3217.

11. Kapitel.

Die Synthese des Traubenzuckers in der Pflanze.

Alle die Kohlehydrate, welche Menschen und Tieren zur Nahrung dienen, werden in den Pflanzen gebildet. Von den grünen Blättern wird bei Tage Kohlensäure aus der Atmosphäre aufgenommen, Sauerstoff wird ausgeschieden und gleichzeitig lagert sich im Chloroplasten Stärke ab.

Wir werden später sehen, daß Stärke beim Kochen mit Säuren unter Aufnahme von Wasser vollkommen, unter alleiniger Bildung von Traubenzucker gespalten wird. Dementsprechend kann man sich vorstellen, daß ein Stärkemolekül aus Traubenzuckermolekülen unter Austritt von Wasser entstanden ist und darf deshalb auch annehmen, daß die Stärke in den Blättern sich aus Traubenzucker bildet. Bei der Bildung von Stärke in den Blättern hat man also zwei Phasen zu unterscheiden; 1. Die Bildung von Traubenzucker durch Assimilation der Kohlensäure; 2. die Überführung des Traubenzuckers durch Anhydridbildung in Stärke. Wir wollen bei der ersteren verweilen.

Die Vorstellung, die man sich über die Art und Weise der Entstehung des Traubenzuckers im Chloroplasten macht, knüpft an an eine von A. von Baeyer[1]) ausgesprochene Hypothese. Nach dieser wird die Kohlensäure in den Zellen der grünen Pflanzen durch das Sonnenlicht in ähnlicher Weise in Kohlenoxyd und Sauerstoff zerlegt, wie dies durch Dissoziation bei höheren Temperaturen geschieht. Das Kohlenoxyd werde vom Chlorophyll gebunden, dann lagere sich an das Kohlenoxyd Wasserstoff, es entstünde Formaldehyd und dieser Aldehyd verwandle sich unter dem Einfluß des Zellinhaltes in Zucker. Baeyer weist auf die Beobachtungen von Buttlerow[2]) hin, welcher gefunden hatte, daß Formaldehyd unter dem Einfluß von Alkalien einen „zuckerartigen Körper“ liefert.

Die Bildung von Formaldehyd als des ersten Assimilationproduktes wäre also nach Baeyer auszudrücken durch die Gleichungen:

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **3**, 63 (1870).

[2]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **120**, 295 (1861).

$$CO_2 = CO + O$$
$$CO + H_2 = H_2CO.$$

Über die Art, wie der Wasserstoff in der Pflanzenzelle entsteht, und wie Kohlenoxyd von Wasserstoff reduziert werden soll, äußert sich Baeyer nicht.

Etwas abweichend von Baeyer meint J. Reinke[1]), daß die Reduktion der Kohlensäure unter dem Einfluß der Sonnenstrahlen direkt erfolge, entsprechend der Gleichung:

$$\underset{\text{Kohlensäure}}{H_2CO_3} = \underset{\text{Formaldehyd}}{H_2CO} + O_2$$

Diese Reaktionen erklärt H. Euler[2]) durch die Annahme, daß in einer Kohlensäurelösung zwischen Kohlensäure und Wasser ein Gleichgewichtszustand besteht entsprechend der Gleichung:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCOH + O_2$$

Unter dem Einfluß des Lichtes werde dieser zugunsten des Formaldehyds verschoben, wobei chemische Arbeit auf Kosten von strahlender Energie geleistet wird. Der Vorgang ist endothermisch.

Zu einer etwas anderen Vorstellung gelangt man auf Grund von Beobachtungen über die Wirkung der dunklen elektrischen Ladung auf feuchte Kohlensäure[3]).

Durch die dunkle elektrische Ladung, die sich in ihrer Wirkung mit der der strahlenden Energie vergleichen läßt, zerfällt trockene Kohlensäure in Kohlenoxyd und Sauerstoff.

$$\text{I. } CO_2 = CO + O.$$

Feuchte Kohlensäure liefert im Ozonisator Ameisensäure und Sauerstoff, indem die Kohlensäure auch hier zuerst in Kohlenoxyd und Sauerstoff zerfällt und ersteres sich mit Wasser vereinigt.

$$\text{II. } CO + H_2O = HCOOH.$$

Der Sauerstoff, der hierbei entsteht, bildet mit dem Wasser Wasserstoffsuperoxyd bezw. mit dem Sauerstoff der Luft Ozon.

Neben der Ameisensäure bildet sich aber auch Formaldehyd, wenn man die dunkle elektrische Ladung auf ein Gemisch von Kohlensäure und Wasserstoff einwirken läßt. In diesem Falle vermag das entstehende Kohlenoxyd Wasser zu zerlegen, was es auch tut, wenn man Kohlenoxyd und Wasser allein ozonisiert und in verstärktem Maße, wenn von vorneherein neben Kohlenoxyd Wasserstoff vorhanden war.

$$\text{III. } CO + H_2O = CO_2 + H_2$$
$$CO + H_2 = HCOH.$$

Wie der Wasserstoff wirken auch andere reduzierende Substanzen, Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Pyrogallussäure u. a., welche den nach Gleichung I entstehenden Sauerstoff abfangen[4]).

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 2144 (1881).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3411 (1904).

[3]) Berthelot, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **126**, 609 (1898); **131**, 772 (1900). L. M. Losanitsch-M. Z. Jovitschitsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 135 (1897). Walter Löb, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3593 (1904). Zeitschr. f. Elektrochemie XI, 745 (1905).

[4]) Den umgekehrten Vorgang, Bildung von Formaldehyd aus den höheren Zuckern durch elektrische Energie, s. C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **7**, 527 (1908).

Nach dieser Hypothese würde im Chlorophyllkörper durch die strahlende Energie Kohlensäure zuerst in Kohlenoxyd und Sauerstoff zerlegt. Durch Sauerstoffüberträger wird der Sauerstoff aus dem Bereich der Reaktion entfernt und die Möglichkeit gegeben, daß Kohlenoxyd unter Mitwirkung der strahlenden Energie Wasser zersetzt und mit Wasserstoff Formaldehyd bildet.

Die Annahme, daß Formaldehyd das erste Assimilationsprodukt der Kohlensäure ist, hat also eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich. Es läßt sich auch in dem Destillat von grünen Blättern die Anwesenheit eines Aldehyds dartun und zeigen, daß seine Menge von der Belichtung abhängig ist[1]). Aber dieser Aldehyd ist anscheinend nicht Formaldehyd. Ob er in irgend einer Beziehung zum Formaldehyd steht, bleibe dahingestellt. Aber selbst, wenn der Nachweis von Formaldehyd nicht gelänge, so würde dies nicht gegen seine Entstehung sprechen. Denn es liegt in der Natur biologischer Vorgänge, daß gewisse Stoffe, in dem Maße als sie sich bilden, weiter verarbeitet werden. Eine Anhäufung von Formaldehyd ist übrigens auch unwahrscheinlich, weil er ein starkes Protoplasmagift ist[2]).

Nehmen wir also an, es entstände Formaldehyd bei der Assimilation der Kohlensäure, so wäre die weitere Aufgabe experimenteller Forschungen nachzuweisen, daß in der Pflanze aus Formaldehyd Traubenzucker entsteht. Dies suchte Th. Bokorny[3]) dadurch erreichen, daß er Algen, welche im Dunkeln ihre Stärke verloren hatten, im Lichte und unter Ausschluß der atmosphärischen Kohlensäure in einer Lösung von oxymethylensulfonsaurem Natrium (Formaldehyd-Natriumbisulfit: $HC\begin{matrix}HOH\\SO_3K\end{matrix}\Big)$ kultivierte.

Das oxymethylensulfonsaure Natrium wurde verbraucht, während sich gleichzeitig Stärke bildete. Bokorny schließt hieraus, daß der Formaldehyd das Material für die gebildete Stärke lieferte. Beweisend ist dieser Versuch aber nicht, da die Möglichkeit besteht, daß der Formaldehyd der Nährlösung von den Zellen zu Kohlensäure verbrannt wurde und aus dieser die Stärke sich bildete.

Wenn somit auch noch nicht bewiesen ist, daß der Chloroplast Formaldehyd in Traubenzucker überzuführen vermag, so ist es doch immerhin möglich. Die Annahme, daß Formaldehyd bei der Assimilation der Kohlensäure entsteht und der Körper ist, aus welchem im Chloroplasten der Traubenzucker entsteht, wird uns besonders nahe gelegt durch die Erfahrungen über die synthetische Bildung von Zucker.

Schon oben wurde erwähnt, daß Buttlerow durch Kondensation von Formaldehyd eine zuckerähnliche Substanz erhielt. Die Ähnlichkeit mit Zucker war aber nur eine sehr entfernte. Der betreffende,

---

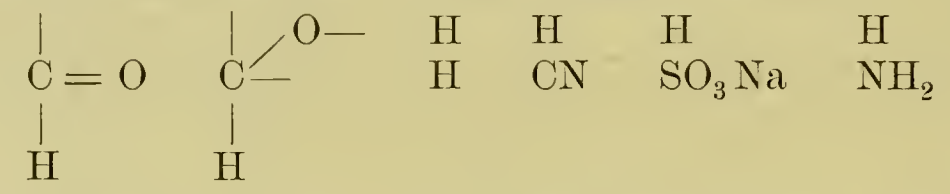
[1]) Th. Curtius-J. Reinke, Chem. Centralbl. 1897, II, 364. J. Reinke-R. Braumüller, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **17** (1899).

[2]) O. Loew, Jahresber. f. Tierchem. **18** (1888), 272. Chem. Centralbl. 1891, 167. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 482 (1889). Centralbl. f. Bakt. 1892, Nr. 14.

[3]) Ref. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 471 (1892).

in Alkohol lösliche Sirup hatte einen zuckerähnlichen Geschmack, verhielt sich beim Verbrennen wie ein zuckerartiger Körper, seine Lösung färbte sich beim Kochen mit Alkalien gelb, dann braungelb, reduzierte, gab den Geruch nach Karamel, aber zeigte weder Drehungs- noch Gärungsvermögen, noch eine einem Zucker entsprechende Zusammensetzung. O. Löw[1]) verbesserte die Methode zur Darstellung der „zuckerähnlichen Substanz“ und zeigte, besonders durch Darstellung und Analyse des Osazons, daß bei der Kondensation des Formaldehyds wirklich ein Zucker entsteht. Diese „Formose“ hat sich später als ein Gemenge verschiedener inaktiver Aldosen und Ketosen erwiesen[2]).

Daß ein solches Gemenge entsteht, ist leicht erklärlich. Die Bildung der Formose beruht auf einer „Aldolkondensation“. Wir hatten früher gesehen, daß der Sauerstoff der Karbonylgruppe die Neigung hat, eine seiner Bindungen mit dem Kohlenstoffatom aufzugeben und sich mit Wasserstoff zu einer Hydroxylgruppe zu vereinigen, während sich die freiwerdende Valenz des Kohlenstoffatoms mit Wasserstoff oder anderen Atomgruppen vereinigt:



In ähnlicher Weise tritt unter dem Einfluß von „Kondensationsmitteln“ (mäßig konzentrierter Salzsäure, Chlorzink, Salzlösungen u. a.) eine Vereinigung mit einem zweiten Aldehydmolekül ein, es bildet sich Aldol:

$$\underset{\text{Aldehyd}}{CH_3 \cdot CHO} + \underset{\text{Aldehyd}}{H \cdot CH_2 \cdot CHO} = \underset{\text{Aldol}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CHO}$$

Beim Formaldehyd erfolgt die Kondensation nicht durch Säuren, aber schon durch schwache Alkalien ohne Erwärmung und durch kohlensaure Alkalien, besser noch kohlensaurem Kalk beim Kochen[3]).

Durch Kondensation von zwei Molekülen Formaldehyd entsteht zuerst Glykolaldehyd, das niedrigste Glied in der Reihe der Aldosen

$$\underset{\text{Formaldehyd}}{H \cdot CHO} + \underset{\text{Formaldehyd}}{H \cdot CHO} = \underset{\text{Glykolaldehyd}}{CH_2(OH) \cdot CHO}$$

Durch Kondensation mit einem weiteren Molekül Formaldehyd entsteht vermutlich Glyzerinaldehyd, der aber unter dem Einfluß des Alkalis sich in Dioxyazeton umlagert.

$$\underset{\text{Glykolaldehyd}}{CH_2(OH) \cdot CHO} + \underset{\text{Formaldehyd}}{H \cdot CHO} = \underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO}$$

$$\underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO} = \underset{\text{Dioxyazeton}}{CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_2(OH)}$$

---

1) Journ. f. pr. Chem. [N. F.] **33**, 321 (1896). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 482 (1889). Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 276 (1894). Chem.-Zeitg. **21**, 242 (1897)

2) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 988 (1888); **22**, 359 (1889). C. Neuberg ebenda **35**, 2629 (1902).

3) H. u. A. Euler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 39, 45 (1906). A. Wohl-C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 3095 (1900).

Es entsteht weiter eine Ketoarabinose, indem sich vermutlich Glyzerinaldehyd mit Glykolaldehyd zu Arabinose kondensiert und diese durch das Alkali in das Keton übergeht.

$$\underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{CH_2(OH)\cdot CH(OH)\cdot CHO} + \underset{\text{Glykolaldehyd}}{CH_2(OH)\cdot CHO} =$$

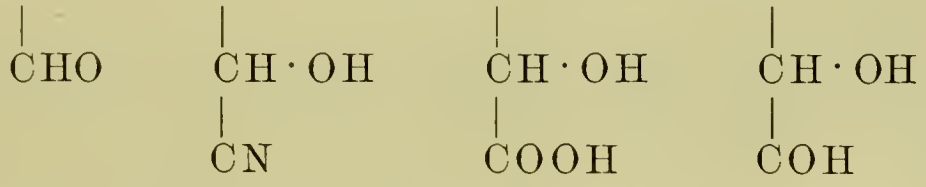
$$\underset{\text{Pentose}}{CH_2(OH)\cdot CH(OH)\cdot CH(OH)\cdot CH(OH)\cdot CHO}$$

Das Kondensationsprodukt des Formaldehyds enthält ferner i-Fruktose; diese kann auch direkt aus Glykolaldehyd oder Glyzerinaldehyd bezw. Dioxyazeton durch Kondensation mit Alkali erhalten werden. Bei der Kondensation von Glykolaldehyd entsteht auch eine Tetrose [1]).

Durch die Leichtigkeit, mit der solche Kondensationen eintreten, könnte man sich veranlaßt sehen, anzunehmen, daß auch die Zuckerbildung in den Pflanzen auf diese einfache Weise erfolgt. Dem widerspricht aber die Tatsache, daß bei der Assimilation nur eine Hexose, der Traubenzucker entsteht. Wenn es sich nur um eine Kondensation von Formaldehyd handelte, müßte man erwarten, daß sich, wie bei der Bildung der Formose, ein Gemisch verschiedener Zuckerarten bildete. Es entsteht aber auch nicht nur eine Hexose, sondern eine Hexose von bestimmter Konfiguration, die d-Glykose. Anzunehmen, daß alle anderen gebildeten Zucker in den grünen Blättern bald für andere Synthesen verbraucht oder von den Chloroplasten in d-Glykose übergeführt werden, dazu haben wir kaum Veranlassung.

Die Anschauung, die sich E. Fischer [2]) über die Entstehung des Traubenzuckers in der Pflanze macht, knüpft an Erfahrungen über „asymmetrische Synthesen“ an.

Es wurde oben die Methode zur Herstellung von Zuckern mit mehr als sechs Kohlenstoffatomen erwähnt.



Bei der Anlagerung könnten ähnlich wie bei der Reduktion der Fruktose (S. 140) gleichzeitig zwei Stereoisomere entstehen:

Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß in gewissen Fällen, z. B. beim Aufbau der Mannononose aus d-Mannose eine bestimmte Konfiguration bevorzugt wird.

Der Aufbau erfolgt asymmetrisch. „Denkt man sich nun die Mannononose, welche aus der Mannose durch solche einseitige dreimalige Anlagerung von Blausäure entsteht, so gespalten, daß die

---

1) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3200 (1894).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3231 (1894).

ursprüngliche Hexose zurückgebildet wird, so würde das zweite Produkt mit drei Kohlenstoffatomen auch ein optisch aktives System sein. Das aktive Molekül hätte dann ein zweites geboren. Diese Vorstellung gibt, wie mir scheint, eine einfache Lösung für das Rätsel der natürlichen asymmetrischen Synthese. Die Bildung des Zuckers vollzieht sich, wie die Pflanzenphysiologen annehmen, im Chlorophyllkorn, welches selbst aus lauter optisch aktiven Stoffen zusammengesetzt ist. Ich denke mir nun, daß der Zuckerbildung die Entstehung einer Verbindung von Kohlensäure oder Formaldehyd mit jenen Substanzen vorausgeht, und daß dann die Kondensation zum Zucker bei der schon vorhandenen Asymmetrie des gesamten Moleküls ebenfalls asymmetrisch verläuft. Der fertige Zucker würde aus dem Gesamtmolekül losgelöst und später von der Pflanze, wie bekannt, zur Bereitung der übrigen organischen Bestandteile benutzt. Deren Asymmetrie erklärt sich also ohne weiteres aus der Natur des Baumaterials. Sie liefern selbstverständlich auch den Stoff zu neuen Chlorophyllkörnern, welche wieder aktiven Zucker bereiten und auf diese Art pflanzt sich die optische Aktivität von Molekül zu Molekül fort, wie das Leben von Zelle zu Zelle geht.“

Die Vorstellung, die wir uns, im Einklang mit den Erfahrungen der Chemiker, über die Bildung des Traubenzuckers im Chloroplasten machen, wäre also folgende: In den grünen Pflanzenzellen wird durch die strahlende Energie die aus der Atmosphäre aufgenommene Kohlensäure bei Gegenwart von Wasser zu Formaldehyd reduziert. Der Formaldehyd erfährt unter Mitwirkung der asymmetrischen Bestandteile des Chloroplasten eine Kondensation zu d-Glykose.

Diese Hypothese ist von seiten der Biologen auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Auch im tierischen Organismus findet eine Synthese von d-Glykose statt. Das Material für sie liefert das Eiweiß. Hierauf können wir aber erst später eingehen.

12. Kapitel.

Die Bedeutung von Struktur und Konfiguration der Zucker für die alkoholische Gärung.
Die Bedeutung der Konfiguration und Struktur chemischer Verbindungen, im besonderen der Zucker, für ihr Verhalten im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel.
Sterische Umlagerungen im Organismus.

Die Bedeutung von Struktur und Konfiguration der Zucker für die alkoholische Gärung.

Durch gewisse Hefepilze, Saccharomyzeten, wird bekanntlich der Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure zerlegt. Der einfachste Ausdruck für diesen Vorgang ist die Gleichung

$$\underset{\text{Traubenzucker}}{C_6H_{12}O_6} = \underset{\text{Alkohol}}{2\,C_2H_6O} + \underset{\text{Kohlensäure}}{2\,CO_2}$$

Die Erscheinung ist so charakteristisch, daß man sie zum qualitativen Nachweis des Traubenzuckers benutzt.

Gärungsprobe[1]). In einem Reagenzglase wird die Zuckerlösung mit etwas Hefeabkochung versetzt, mit einem etwa erbsengroßen Stück Preßhefe kräftig geschüttelt und in das Gärungsröhrchen (Fig. 13) gebracht, so daß das aufsteigende Rohr ganz von der Flüssigkeit erfüllt wird. Zum Abschluß dient ein Tropfen Quecksilber. Beim Stehen in der Wärme entwickelt sich nach einiger Zeit Kohlensäure.

Fig. 13. Gärungsröhrchen.

Nach der obigen Gleichung müßten aus 100 Gewichtsteilen Zucker 51,11 Gewichtsteile Äthylalkohol und 48,89 Gewichtsteile Kohlensäure entstehen.

In Wirklichkeit bilden sich, wie schon Pasteur fand, nur etwa 48,5 % Alkohol und 46,5 % Kohlensäure. Als Nebenprodukte entstehen etwa 2,5—3 % Glyzerin, 0,4—0,7 % Bernsteinsäure und 0,8 bis 1,3 % andere Stoffe, ferner kohlenstoffreichere Alkohole, im besonderen Amylalkohol, Isobutylalkohol, Propylalkohol, weiter geringe Mengen von flüchtigen Fettsäuren und Milchsäure, die sich mit den

[1]) Vgl. B. Tollens-W. Stone, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1572 (1888).

Alkoholen zu Estern vereinigen können. Diese Nebenprodukte entstehen zum Teil aus Spaltungsprodukten des Eiweiß im Stoffwechsel der Saccharomyzeten (s. Kap. 22).

Nach Versuchen von J. Effront[1]) bilden Hefen, die an Fluorwasserstoff gewöhnt sind, sehr wenig von diesen Nebenprodukten und um so mehr, je länger die Gärung dauert.

100 Teile des zersetzten Zuckers lieferten:

nach	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
Glyzerin	0,1503	0,3508	0,3992	0,9100
Bernsteinsäure	0,0254	0,0475	0,0676	0,0924

Trotzdem kann man unter Umständen die Bestimmung der Gärungsprodukte, besonders der Kohlensäure, zweckmäßig zur Bestimmung des Traubenzuckers benutzen. Für die Bestimmung des Traubenzuckers im Harn hat sich anscheinend das Gärungssaccharometer von Th. Lohnstein (s. Fig. 14) bewährt und ist vielleicht auch für andere biologische Untersuchungen benutzbar.

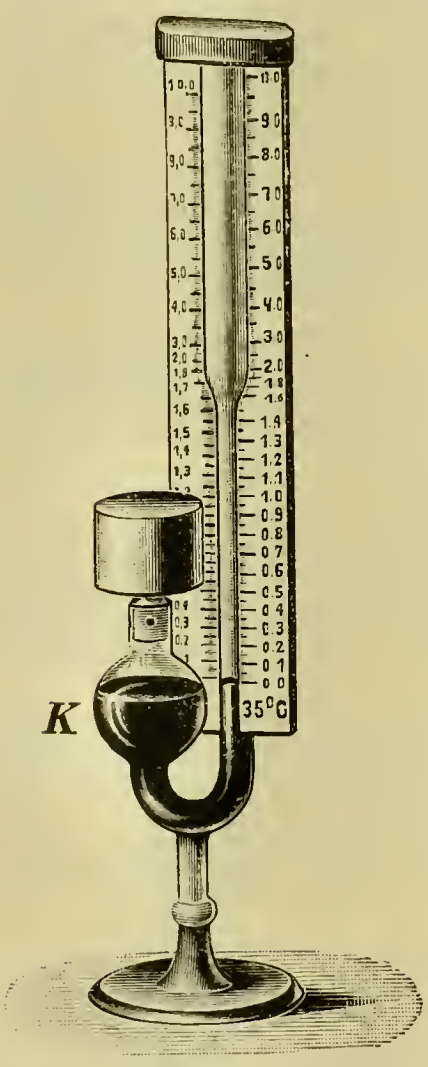


Fig. 14. Gärungssaccharometer nach Th. Lohnstein.

Bestimmung des Traubenzuckers durch Gärung im Gärungssaccharometer von Th. Lohnstein[2]). In einer kleinen Reibschale werden etwa 2 g frischer Preßhefe mit 6 ccm Wasser zu einem gleichmäßigen Brei verrieben. Dann bringt man von der zu untersuchenden Flüssigkeit mittelst einer Pravaczschen Spritze genau 0,5 ccm auf die Oberfläche des Quecksilbers in der Kugel K, befreit die Spritze durch wiederholtes Ausspritzen mit Wasser von den zurückgebliebenen Resten der Zuckerlösung und gibt mit ihr 0,1—0,2 ccm des Hefebreis zur Zuckerlösung. Nunmehr setzt man den mit Wachsvaseline bestrichenen Stöpsel auf den Hals der Kugel so, daß das seitlich an ihm befindliche Loch und die entsprechende Öffnung am Halse der Kugel über einander zu liegen kommen, hängt die Skala auf das Rohr des Apparates, stellt durch geringes Neigen des Apparates das Quecksilber auf die Null-Linie der Skala ein und dreht den Stöpsel so, daß die Löcher am Kugelhals nicht mehr kommunizieren.

Man überläßt nun die Zuckerlösung der Gärung bei einer Temperatur von 32—38 Grad.

Nach Ablauf der Gärung läßt man auf Stubentemperatur abkühlen und liest den Stand der Quecksilberkuppe an der Skala ab, welche die Traubenzuckerprozente für 20° C angibt.

Der Vorgang, welcher bei der Gärung zur Bildung von Alkohol und Kohlensäure aus dem Zucker führt, ist nicht notwendig an die Lebenstätigkeit der Hefezellen gebunden. Es ist das Verdienst von E. Buchner[3]) nachgewiesen zu haben, daß er auch noch im Brei der

---

[1]) Jahresber. f. Tierchem. **25** (1895), 601.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 50. Allgem. med. Centr. Z. 1906, Nr. 22.

[3]) E. Buchner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 117 (1897) ff., s. auch M. Hahn, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 10.

zerstörten Zellen stattfindet. Wenn man Hefe mit Quarzpulver fein zerreibt und den Brei nach Zusatz von etwas Wasser unter starkem Druck auspreßt, so erhält man einen „Preßsaft“, der dieselben Wirkungen zeigt wie die Hefe, wenn auch in sehr vermindeter Stärke. Dieser Preßsaft kann im Vakuum eingetrocknet, er kann wiederholt mit Alkohol oder Azeton gefällt und wieder gelöst werden, ohne daß er seine Gärfähigkeit einbüßt. Man kann die getrockneten Hefezellen eine Stunde auf 140—145° erhitzen oder durch Behandeln mit Alkohol und Äther töten und erhält doch noch nach dem Zerreiben durch Extraktion mit Wasser oder Glyzerin einen wirksamen Preßsaft. Protoplasmagifte, welche die lebenden Zellen töten, lassen die Wirksamkeit des Preßsaftes bestehen und schließen zugleich die Mitwirkung von Spaltpilzen aus.

Der Preßsaft enthält nach Buchner ein Enzym, die Zymase, deren Wirkung in ähnlicher Weise wie die anderer Enzyme von Temperatur und Konzentration abhängt. Andererseits muß aber hervorgehoben werden, daß, wenn es sich bei der Wirkung der Zymase um ein einheitliches chemisches Agens handelt, sich dieses Enzym mit keinem anderen Enzym in der Art seiner Wirkung vergleichen läßt.

Die Zymase entsteht in den Hefezellen während ihres Lebens in einer je nach den Bedingungen der Ernährung wechselnden Menge. In den verschiedenen Saccharomyzeten ist die Menge der Zymase eine verschiedene und fehlt in manchen Hefepilzen vollständig. Wenn Traubenzucker durch Hefe vergoren wird, so ist der Vorgang der, daß der Zucker in die Zellen hinein diffundiert und dort durch die Zymase zerlegt wird.

Untersucht man nun das Verhalten der Hefen und der Zymase zu den verschiedenen Zuckerarten, so sieht man, daß deren Wirksamkeit eine beschränkte ist. Die Hefen[1]) vermögen von den Aldohexosen nur d-Glykose und d-Mannose leicht, schwieriger die d-Galaktose[2]) zu vergären. Von den Ketosen gärt die d-Fruktose, nicht die Sorbose. Von anderen Zuckern ist noch gärungsfähig die Mannononose, gärungsunfähig sind Glyzerinaldehyd und Dioxyazeton[3]), Tetrose, l-Arabinose, l-Xylose, Rhamnose, Glykoheptose, Glykononose. Die Zymase vergärt d-Glykose, d-Fruktose, d-Mannose, nicht die Arabinose[4]).

Die Beschränkung geht sogar noch weiter, indem z. B. ein Pilz wie Saccharomyzes apikulatus nur d-Glykose, d-Mannose und d-Fruktose, nicht d-Galaktose zu vergären vermag.

Ob ein Zucker gärungsfähig ist oder nicht, hängt also ab von seiner Struktur — Zahl der Kohlenstoffatome im Molekül — und seiner Konfiguration.

---

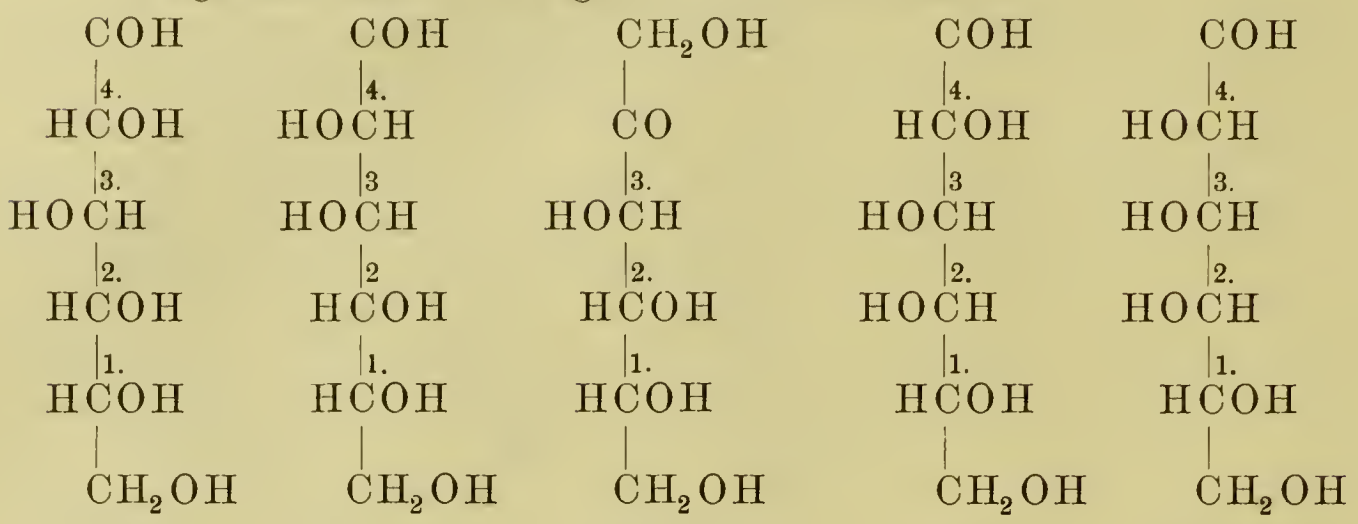
1) E. Fischer-H. Thierfelder, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2031 (1894). P. Lindner, Chem. Centralbl. 1901, I, 56.

2) B. Tollens-W. E. Stone, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1572 (1888).

3) O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 542 (1899).

4) E. Buchner-E. Rapp, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 1084 (1898).

Vergleicht man die folgenden Formelbilder



so sieht man, daß sich d-Mannose und d-Glykose nur durch die Lagerung von H und OH am asymmetrischen Kohlenstoffatom 4 unterscheiden, bei d-Galaktose ist die Lagerung am Kohlenstoffatom 2 eine andere, bei der nicht gärungsfähigen Talose ist aber die Lagerung von H und OH an zwei der asymmetrischen Kohlenstoffatome eine von der der Glykose abweichende.

Es genügt also schon die Umlagerung an zwei der asymmetrischen Kohlenstoffatome um die Gärungsfähigkeit aufzuheben.

Infolgedessen sind auch die optischen Spiegelbilder der d-Glykose und d-Mannose, bei denen die Umlagerung von H und OH an allen 4 Kohlenstoffatomen stattgefunden hat, nicht vergärbar. Emil Fischer und seine Mitarbeiter konnten dies benutzen, um die entsprechenden Zucker der l-Reihe zu gewinnen. Bei der synthetischen Darstellung der Zucker, z. B. bei der Reduktion der Laktone der betreffenden Penton- oder Hexonsäure, sowie bei der Kondensation von Formaldehyd, entsteht stets optisch inaktiver Zucker. Behandelt man diesen mit Hefe, so wird die razemische Verbindung gespalten und es vergärt die eine optisch aktive Form des Zuckers z. B. bei der i-Fruktose die linksdrehende d-Fruktose, das andere Stereoisomere, l-Fruktose, bleibt zurück; es bildete das Ausgangsmaterial für die Darstellung weiterer Zuckerarten.

Diese Abhängigkeit der Gärungsfähigkeit der Zuckerarten von ihrer Konfiguration erklären E. Fischer und Thierfelder durch die Annahme, daß eine „Beziehung bestehe zwischen dem geometrischen Bau der Bestandteile der Hefezellen, im besonderen der optisch aktiven Eiweißstoffe, und dem Bau des Zuckers. Nur die Hefezellen vermögen durch ihr asymmetrisch geformtes Agens in die Zuckerarten einzugreifen und gärungserregend zu wirken, deren Geometrie nicht zu weit von derjenigen des Traubenzuckers abweicht“ [1]). Als jenes asymmetrische Agens müssen wir jetzt die „Zymase“ betrachten.

---

[1]) Vgl. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **103**, 138 (1886).

Die Bedeutung der Konfiguration und Struktur chemischer Verbindungen, im besonderen der Zucker, für ihr Verhalten im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel.

Die Abhängigkeit der Gärung von der Konfiguration der Zuckerarten ist nur ein Beispiel dafür, daß die Verarbeitung asymmetrischer Nahrungsstoffe — nicht etwa nur die der Kohlehydrate — vom sterischen Aufbau der Moleküle abhängen. Schon Pasteur[1]) hatte gefunden, daß die beiden optisch aktiven Modifikationen gewisser organischer Verbindungen nicht in gleicher Weise von Schimmelpilzen assimiliert werden. In einer Lösung von Traubensäure wird z. B. von Penicillium glaucum, Aspergillus niger usw. zunächst die Rechts-Weinsäure verzehrt, Links-Weinsäure bleibt übrig und kann auf diese Weise gewonnen werden. Andererseits findet sich in Früchten, besonders im Traubenzucker neben Traubensäure die Rechts-Weinsäure. Weiter gibt es unter den Bakterien solche, welche die Rechts-, andere welche die Linksmilchsäure angreifen und für die Zwecke ihres Stoffwechsels verbrauchen[2]).

Das Sorbosebakterium entwickelt sich nur in Alkoholen von ganz bestimmter Konfiguration[3]). Es wächst in Glyzerin, Erythrit, l-Arabit, d-Sorbit, d-Mannit, Perseit, Volemit und oxydiert diese zu den entsprechenden Ketosen (s. S. 129). Es wächst nicht in Glykol, l-Xylit, Dulzit, d-Idit.

Ähnliches gilt für die Oxydation von α-Propylglykol zu Azetol durch Mycoderma aceti. Es wurde nur die linksdrehende Modifikation des razemischen Propylglykols oxydiert[4]). Auch die bakterielle Oxydation der Aldehydzucker zu den entsprechenden Säuren ist von der Konfiguration abhängig und erfolgt bei den verschiedenen Zuckern durch verschiedene Bakterienarten.

Ebenso wie bei jenen einfachsten Organismen — den Spalt- und Sproßpilzen —, so finden wir auch bei den höchst organisierten, den warmblütigen Tieren und dem Menschen, daß die Verwertung optisch aktiver Stoffe von dem Bau ihrer Moleküle und im besonderen auch von deren Konfiguration abhängig ist.

Gibt man einem Hunde die stereoisomeren Weinsäuren[5]) mit der Nahrung (0,2—0,75 g pro Kilokörper), so werden von der Traubensäure 25—42 %, von d-Weinsäure 25—29 %, von l-Weinsäure 2,7 bis 6,4 %, von Mesoweinsäure 2,4—6,7 % unverändert durch den Harn ausgeschieden. Die Spaltung der razemischen Verbindung scheint also im Organismus nur schwierig von statten zu gehen, l-Weinsäure und auffallenderweise auch die Mesoweinsäure werden im Körper leichter verbrannt als die d-Weinsäure.

---

[1]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **46**, 617 (1858); **51**, 298 (1860). Pfeffer, Jahrb. f. wiss. Bot. **28**, 206 (1895).

[2]) Weitere Beispiele s. A. Brion, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 284 (1898).

[3]) G. Bertrand, Jahresber. f. Tierchem. **34** (1904), 1010.

[4]) André Kling, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **133**, 231. Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 850.

[5]) A. Brion, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 283 (1898).

Die Zuckerarten, welche die gewöhnlichen Bestandteile unserer Nahrung bilden, die d-Glykose und d-Fruktose, werden in den Mengen, die der Darm aufzunehmen vermag, annähernd vollständig im Körper verbrannt. Ein gesunder Mensch kann nach v. Noorden 180—250 g d-Glykose assimilieren. Wenn man einem Hunde Traubenzucker zu fressen gibt, so erscheinen in dem für gewöhnlich zuckerfreien Harn die ersten Mengen von Zucker, wenn er 1,9—2,5 g pro kg Körpergewicht erhält[1]). Bei Galaktose schon nach Verabreichung von 0,2—0,4 g. Pentazetylgalaktose soll etwas leichter als Galaktose im Körper verbrannt werden[2]).

Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich, wenn man Kaninchen den Zucker in die Ohrvene injiziert und die größte Menge aufsucht, die man einspritzen kann, ohne daß Zucker in den Harn übertritt.

Auch Mannose wird schlechter als Dextrose assimiliert. d-Mannose geht nach Cremer[3]) wesentlich leichter in den Harn über als Traubenzucker und Lävulose. Aus Versuchen von G. Rosenfeld[4]) ist zu ersehen, daß bei einem Hunde von 7 kg 20 g Dextrose vollkommen verbrannt wurden, von der gleichen Menge Mannose 15,8, von Galaktose 16,8. Der Einfluß der Konfiguration ist also unverkennbar.

Dasselbe zeigt sich beim Vergleich von Lävulose und Sorbose. Während beim Menschen nach subkutaner Injektion von 60 g Traubenzucker, 30 g Galaktose und 31 g Lävulose nur Spuren des Zuckers im Harn erscheinen, werden nach Injektion von 10 g Sorbose 3,7 g, d. h. 36 % durch den Harn ausgeschieden[5]).

Von C. Neuberg und P. Mayer[6]) sind Versuche mit den stereoisomeren Mannosen und von C. Neuberg und J. Wohlgemuth[7]) mit den stereoisomeren Arabinosen angestellt worden.

Die l-Mannose wird schlechter assimiliert als die d-Mannose und dementsprechend auch die i-Mannose.

Das Verhalten der stereoisomeren Arabinosen zeigen folgende Zahlen:

Versuche an Kaninchen

	normal ernährt	kohlehydratfrei
	von der gefütterten Arabinose erscheinen im Harn	
l-Arabinose	14,49 % l	14,55 % l
d-Arabinose	39,07 % d	31,18 % d
r-Arabinose	21,5 % r 9,0 % d	24,48 % r 5,00 % d

---

1) F. Hofmeister, Arch. f. experim. Pathol. **25**, 240 (1889); s. auch G. Comesatti, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 66 (1906).

2) G. Rosenfeld, Centralbl. f. innere Med. 1900, Nr. 7.

3) Zeitschr. f. Biol. **29**, 522 (1892).

4) Centralbl. f. inn. Med. 1900, Nr. 7. Franz Blumenthal, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 329 (1905). Strauss, Berl. klin. Wochenschr. **35**, 398, 420. M. Brocard, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 110.

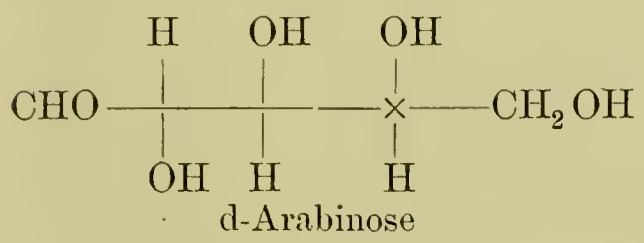
5) Fritz Voit, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1897, S. 523.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 530 (1903).

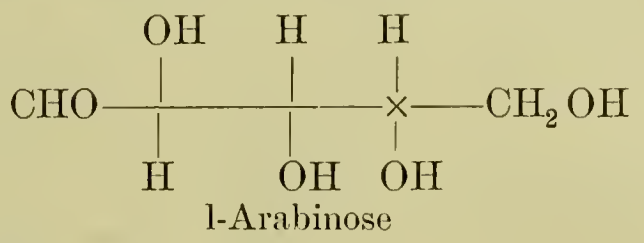
7) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 41 (1902).

Sehr ähnlich verhalten sich auch die Arabinosen nach subkutaner oder intravenöser Einspritzung. Die l-Arabinose wird leichter zerstört als die d-Arabinose.

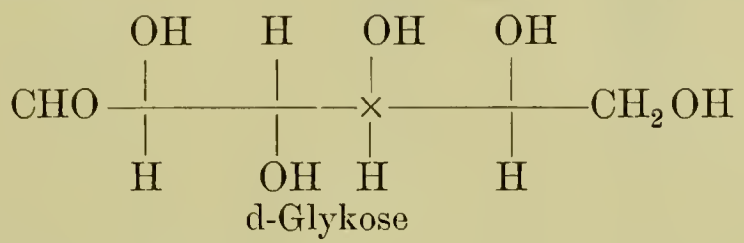
Dieses verschiedene Verhalten der d- und l-Arabinose ist insofern besonders bemerkenswert, als die l-Arabinose ihrer Konfiguration zufolge dem Traubenzucker näher steht als die d-Arabinose:



d-Arabinose



l-Arabinose



d-Glykose

Bei ersterer ist die Lagerung an zwei der asymmetrischen Kohlenstoffatome die gleiche wie beim Traubenzucker, bei letzterer nur an einem.

Die Razemverbindung der Arabinose wird, wenn der Zucker in der erwähnten Weise von außen eingeführt wird, im Körper zum Teil zerlegt, ähnlich wie die Traubensäure, und auch hier die l-Verbindung oxydiert, während von der d-Verbindung ein Teil im Harn erscheint. Dasselbe, wie bei diesen Versuchen am Kaninchen wurde auch beim gesunden Menschen beobachtet. Nach Eingabe von 15 g r-Arabinose wurden innerhalb 19 Stunden 5,5 g Arabinose ausgeschieden, von denen 62 % optisch aktiv waren. Es ist deshalb sehr auffällig, daß der Harn des Pentosurikers (s. S. 123) nur r-Arabinose enthält. Neuberg und Wohlgemuth erörtern die Möglichkeit, daß die Bildung der r-Arabinose an einer Stelle im Organismus erfolgt, wo die Zerlegung in die optisch aktiven Bestandteile nicht mehr möglich ist.

Ein Vergleich der Pentosen und Hexosen zeigt, daß die Pentosen schlechter assimiliert werden als d-Glykose, d-Fruktose, d-Galaktose und d-Mannose. Schon nach Aufnahme kleiner Mengen Xylose und Arabinose gehen sowohl bei Gesunden, wie bei Diabetischen kleine Mengen der Pentosen in den Harn über. Nach Genuß von 2 g Arabinose traten die Pentosenreaktionen im Harn der Menschen innerhalb 3 Stunden auf, sie wurden nach 4 Stunden schwächer und waren nach 23 Stunden verschwunden. Immerhin wird, wie die angeführten Versuche an Kaninchen, aber auch Versuche am Menschen [1])

---

[1]) W. Ebstein, Virchows Archiv **129**, 401 (1892). Jaksch, Jahresber. f. Tierchem. **29** (1899), 831. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1208 (1896). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 393 (1901). Max Cremer, Zeitschr. f. Biol. **29**, 536 (1893); **32**, 428 (1901). P. Bergell, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 95; s. auch G. Comesatti, Hofmeisters Beiträge **9**, 66 (1906).

zeigen, besonders von der l-Arabinose ein erheblicher Bruchteil assimiliert, wenn man die Pentosen per os darreicht. Dasselbe gilt auch für die l-Xylose nach Versuchen am Huhn von Cremer, sowie von der Rhamnose. Injiziert man den Zucker unter die Haut, so wird, wie die am Menschen angestellten Versuche von Fritz Voit[1]) zeigen, ein erheblicher Bruchteil durch den Harn ausgeschieden, selbst wenn die injizierten Mengen weniger als $^1/_3$ von der d-Galaktose betrugen:

	Injiziert g	Ausgeschieden im ganzen g	Prozent des einverleibten Zuckers	Dauer der Ausscheidung Stunden
Arabinose	8,96	4,67	52	$7^1/_2$
„	8,07	4,78	59	$12^3/_4$
Xylose	9,03	4,33	48	$8^3/_4$
Rhamnose	9,71	8,35	86	20
„	19,59	11,90	61	$19^3/_4$

Von den Zuckern, die mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten, ist bisher nur die α-Glykoheptose untersucht worden, auch sie wird schlechter assimiliert als die gärenden Zuckerarten[2]).

Die angeführten Beobachtungen beweisen also zur Genüge, daß die Assimilation der einfachen Zucker, ebenso wie die Gärungsfähigkeit abhängig ist von Struktur und Konfiguration.

Sterische Umlagerungen im Organismus.

In unseren bisherigen Betrachtungen haben wir mit den Molekülen der Kohlenstoffverbindungen als mit festen, starren Gebilden gerechnet. In Wirklichkeit aber müssen wir uns ein Molekül als ein System vorstellen, in welchem die einzelnen Atome bestimmte Bahnen durchlaufen und um bestimmte Zentren kreisen, etwa wie die Sterne im Weltenraum. Die Anziehungskräfte nennen wir hier Affinitäten. Sie halten die Atome in ihren Bahnen. Die Atome schwingen periodisch in bestimmten Lagen, sie befinden sich im Molekül in einem dynamischen Gleichgewicht.

Nehmen wir als Beispiel einen optisch aktiven Körper wie die Weinsäure, so können wir uns mit van't Hoff vorstellen, daß die Kohlenstofftetraeder der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome mit ihren Spitzen verbunden, sich unabhängig voneinander um eine gemeinschaftliche Achse drehen, und daß die anderen an die Spitzen der Tetraederbasis gebundenen Atome und Atomgruppen dieser Bewegung folgen, indem sie selbst in bestimmter Weise schwingen (s. Fig. 15).

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897.

[2]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 68 (1902).

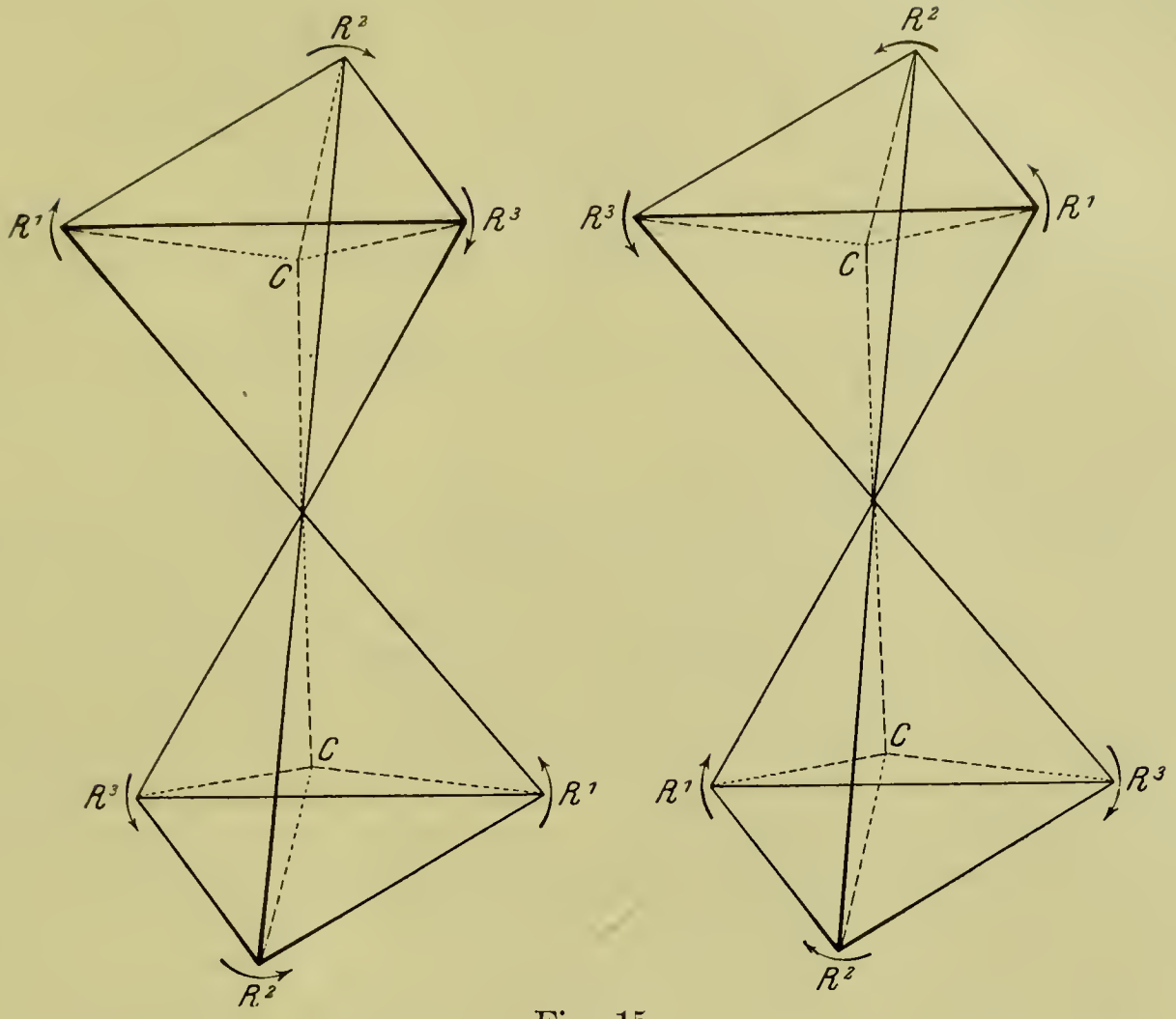


Fig. 15.

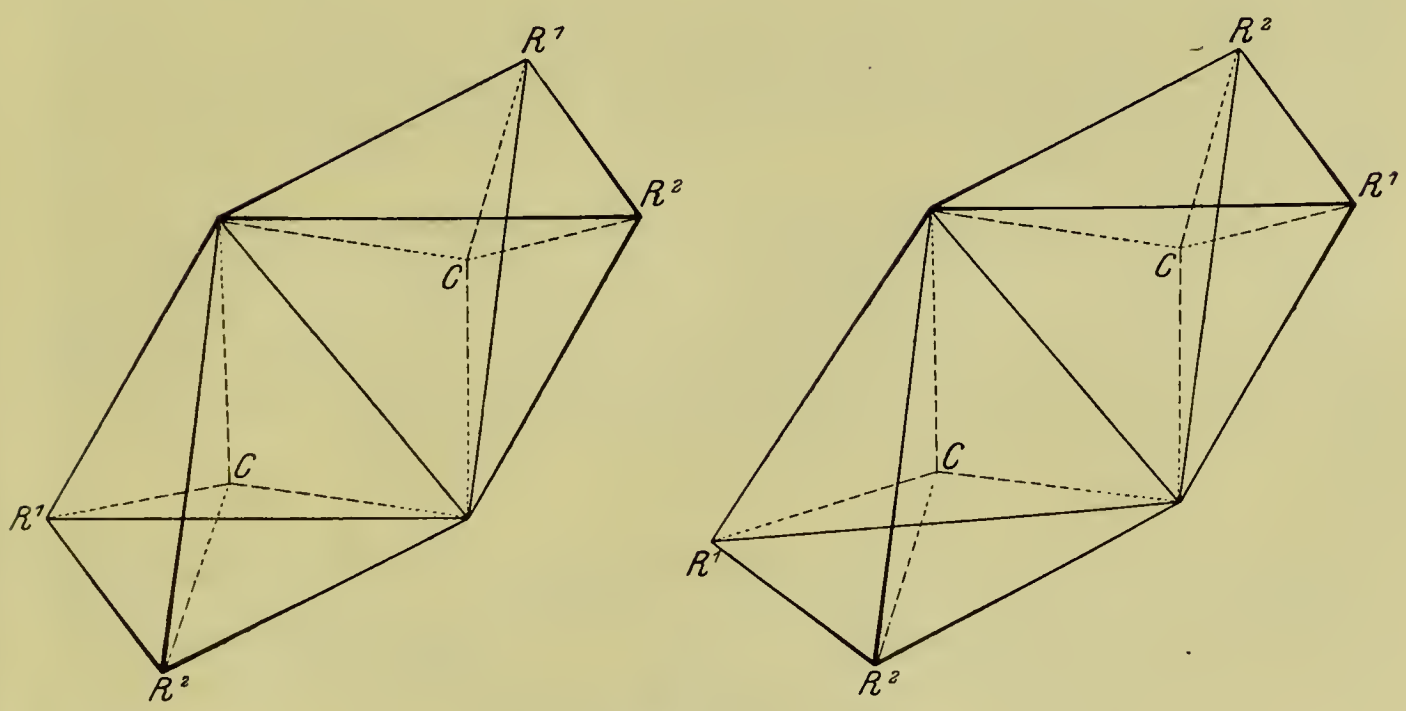
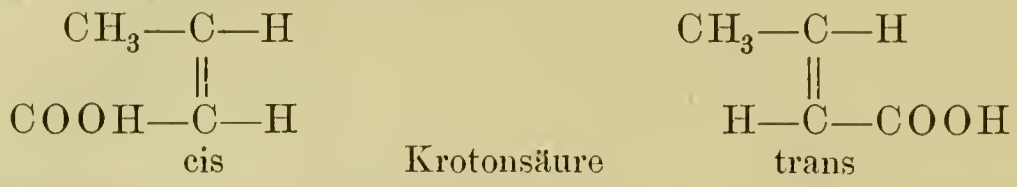


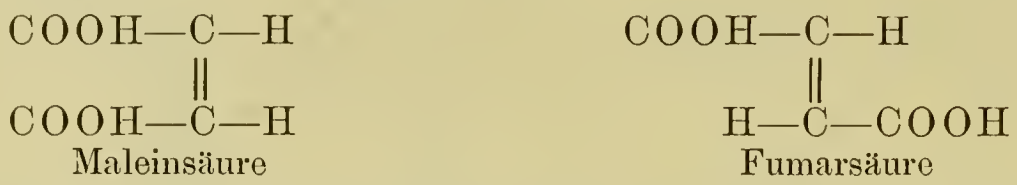
Fig. 16.

Sind die Kohlenstoffverbindungen „ungesättigt“, so nimmt man an, daß zwei Kohlenstofftetraeder je mit einer Kante verbunden sind (s. Fig. 16).

Es entstehen dann Stereoisomerien, wie wir sie bei den Krotonsäuren erwähnt haben.



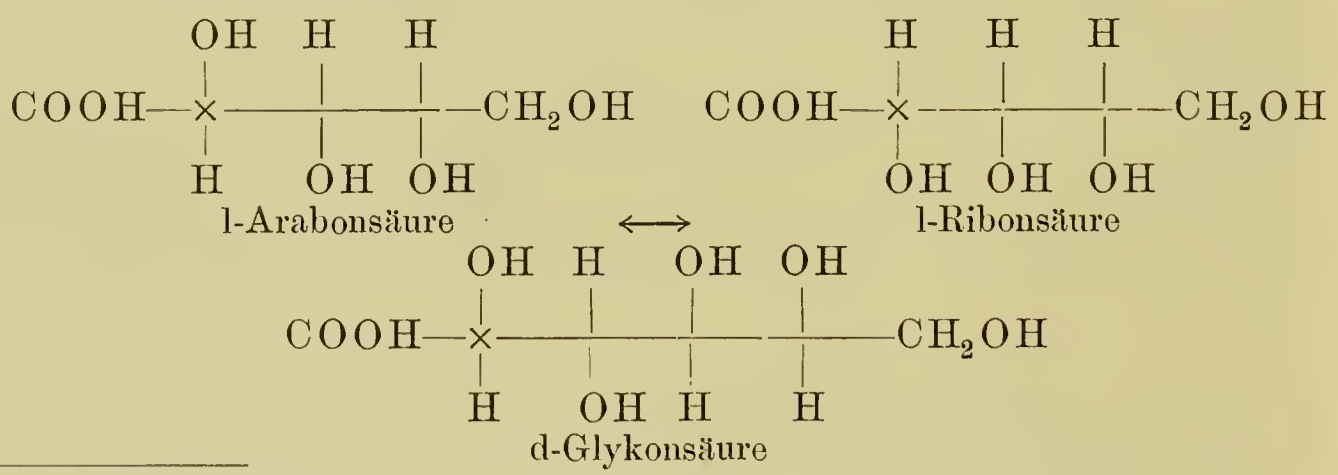
Ein anderes Beispiel für eine Stereoisomerie, die durch die doppelte Bindung der Kohlenstoffatome bedingt ist, sind Fumarsäure und Maleinsäure:



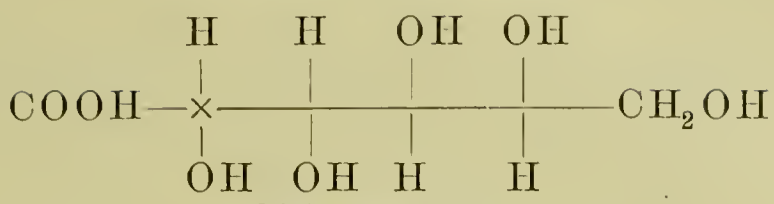
Durch die Art der Bindung werden hier die beiden Kohlenstoffatome in ihrer Beweglichkeit beeinträchtigt. Sie selbst und mit ihnen die beiden Gruppen R_1 und R_2, die gleich oder verschieden sein können, werden in einer bestimmten Gleichgewichtslage gehalten, die verschieden ist, je nachdem R_1 bezw. R_2 sich in „Cis-“ oder „Transstellung“ (s. S. 40) befinden. Wir haben hier eine Stereoisomerie, die verschieden ist von derjenigen, die durch asymmetrische Kohlenstoffatome bedingt ist. Biologisch zeigen auch solche stereoisomere Körper ein verschiedenes Verhalten. Die Fumarsäure ist für die Entwickelung von Penicillium glaucum und Aspergillus niger ein sehr geeigneter Nahrungsstoff, während Maleinsäure durchaus keine Verwendung findet[1]).

Nun zeigt die chemische Erfahrung weiter, daß stereoisomere Körper von bestimmter Konfiguration sich anscheinend ohne chemische Einwirkung in ein anderes Stereoisomeres umlagern lassen. Erhitzt man die Maleinsäure längere Zeit auf 130° oder läßt man sie mit Bromwasserstoff oder anderen Säuren stehen, so geht sie in Fumarsäure über, ähnlich wie die Transkrotonsäure in die Krotonsäure u. a.; die Reaktion läßt sich nicht umkehren, die Transverbindungen sind die beständigeren.

Andere Beispiele für eine solche Umlagerung finden sich bei den Säuren der Zuckergruppe. In einer Reihe einbasischer Aldonsäuren verändern Wasserstoffatom und Hydroxylgruppe an dem der Karboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom ihre Lagerung, wenn man sie mit Chinolin oder Pyridin im geschlossenen Gefäß auf 130 bis 150° erhitzt. Hier ist die Reaktion umkehrbar.



[1]) E. Buchner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1161 (1892).



d-Mannonsäure

Ein weiteres Beispiel ist der Übergang von Weinsäure in Traubensäure, also die Überführung der d- in die l-Weinsäure unter gleichzeitiger Razemisierung (S. 132). Andere Beispiele werden wir bei den Amidosäuren kennen lernen, wo H und NH_2 an dem der Karboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom ihre Lage vertauschen können.

Es ist aber nur scheinbar, wenn solche Reaktionen uns als rein physikalische Vorgänge entgegentreten; in Wirklichkeit handelt es sich wohl stets um katalytische, chemische Vorgänge, bei denen die Zwischenstufen sich unserer Kenntnis entziehen.

Die für den Biologen zurzeit wichtigste sterische Umlagerung ist der Übergang verschiedener Zuckerarten ineinander, der schon bei Zimmertemperatur unter dem Einfluß geringer Mengen von Alkali erfolgt[1]). d-Glykose geht in alkalischer Lösung in d-Fruktose und d-Mannose über.

Es wird dies in folgender Weise erklärt. Der Traubenzucker, der in der wässerigen Lösung zunächst in der Form

$$CH_2OH(CHOH)_4CHO$$

enthalten ist, geht (unter Aufnahme und Abspaltung von Wasser) über in die Form:

$$CH_2OH(CHOH)_3\overset{O}{\diagup\diagdown}CH\ CH\cdot OH$$

Unter dem Einfluß des Alkalis tritt eine Verschiebung von H und O ein, es bildet sich d-Fruktose:

$$CH_2OH(CHOH)_3COCH_2OH$$

Diese geht wieder durch Verschiebung (Aufnahme und Abspaltung von Wasser) über in die mit der vorhergehenden stereoisomere Form:

$$CH_2OH(CHOH)_3CH\ CHOH$$
$$\diagdown\diagup$$
$$O$$

aus der wieder unter Aufnahme und Abspaltung von Wasser Mannose entsteht. Gleichgiltig, ob man von einer Lösung der d-Glykose, d-Mannose, d-Fruktose ausgeht, so enthält die Lösung nach Zusatz einer kleinen Menge von Alkali — es genügt schon Natriumazetat — in einem gewissen Gleichgewichtszustande alle drei Zucker.

Ähnliche Umlagerungen wurden auch bei anderen Zuckerarten beobachtet.

---

[1]) Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 3078 (1895).

Daß sie auch für die Vorgänge im tierischen und pflanzlichen Organismus von Bedeutung sind, ergibt sich aus folgendem.

Lobry de Bruyn u. A. v. Ekenstein weisen darauf hin, daß, wenn man die Entstehung von Traubenzucker bei der Assimilation der Kohlensäure als sichergestellt annimmt, die Bildung von Lävulose, die wir mit Traubenzucker vereinigt im Rohrzucker finden, leicht verständlich wäre, da in den Pflanzenzellen die zur Umlagerung erforderliche Alkaleszenz, OH-Ionen, vorhanden seien.

Max Cremer rechnet mit der Möglichkeit, daß die Mannose, Galaktose und Lävulose nur dadurch gärungsfähig sind, daß sie zuvor in Traubenzucker übergehen. Da nun gewisse Saccharomyzeten, z. B. Saccharomyzes apikulatus, den Traubenzucker vergären, die Galaktose aber nicht, so müßte diesen die Fähigkeit, Galaktose in Traubenzucker überzuführen, fehlen. Man könnte hier an die Wirkung eines bisher noch unbekannten Enzyms, einer „Stereokinase", denken, was deswegen gar nicht so fernliegend ist, da sterische Umlagerungen durch Wasserstoff- und Hydroxylionen bewirkt werden und auch andere Enzyme der Wirkung von Wasserstoff- und Hydroxylionen bei höherer oder niederer Temperatur entsprechen.

Beim Diabetiker wird Lävulose[1]) und im Tierversuch auch Mannose zum Teil in Dextrose übergeführt und als solche im Harn ausgeschieden[2]).

Ein sehr wichtiges Beispiel für eine sterische Umlagerung im tierischen Organismus ist die Bildung von Galaktose in der Milchdrüse. Sie entsteht aus der Dextrose der Nahrung oder denjenigen Atomgruppen des Eiweißes, aus denen Traubenzucker entstehen kann. Ähnlich wie bei der Bildung von Mannose aus Traubenzucker durch Alkali eine Umlagerung von H und OH an der der Aldehydgruppe benachbarten Karbinolgruppe stattfindet, erfolgt eine solche hier an der zur Aldehydgruppe in γ-Stellung befindlichen Karbinolgruppe (s. Formel S. 150).

Auch der umgekehrte Prozeß scheint im Tierkörper möglich zu sein, da nach Eingabe von Galaktose beim Diabetiker eine Zunahme der Ausscheidung von Traubenzucker erfolgt[3]).

---

[1]) Worm Müller, Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 172 (1885).
[2]) P. Mayer, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 113.
[3]) Fritz Voit, Zeitschr. f. Biol. **29**, 147 (1892).

13. Kapitel.

Tatsachen und Hypothesen, betreffend den Abbau der Monosaccharide im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel. 1. Oxydation des Traubenzuckers durch Oxydasen. 2. Verhalten der den Zuckern entsprechenden Polyalkohole. 3. Verhalten der Aldonsäuren. 4. Verhalten der bei der Oxydation von Zuckern entstehenden Dikarbonsäuren im Organismus. 5. Die Zersetzung der einfachen Zuckerarten durch Spaltpilze und ihre Bedeutung für die Vorstellungen über den biologischen Abbau der Zuckerarten. 6. Entsteht im Körper der Tiere oder Pflanzen Alkohol? 7. Die Mitwirkung stickstoffhaltiger Substanzen beim Abbau des Traubenzuckers im Organismus.

Tatsachen und Hypothesen, betreffend den Abbau der Monosaccharide im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

Von einer gewissen Anzahl von Zuckern kann, wie wir gesehen haben, ein mehr oder weniger großer Teil im Organismus verbrannt werden. Die Verbrennung der beiden wichtigsten Zuckerarten unserer Nahrung, der Dextrose und Lävulose, ist, selbst wenn sie in großen Mengen vom Darm aus aufgenommen werden, eine vollständige. In dieser Beziehung gleicht der Zucker dem Fett. Wie bei diesem, so entstehen als Endprodukte Kohlensäure und Wasser, von denen die Kohlensäure vollständig durch die Lunge, das Wasser zum Teil durch den Harn ausgeschieden wird. Wird Zucker vom Darm aus resorbiert oder läßt man eine Traubenzuckerlösung vorsichtig in ein Blutgefäß einfließen, so steigt die Kohlensäureausscheidung durch die Lunge. Und daß es wirklich der Zucker ist, der verbrennt, erkennt man an dem Verhalten des „respiratorischen Koeffizienten“ d. h. dem Verhältnis der mit der Lungenluft ausgeatmeten Kohlensäure zu dem in der Atmung aufgenommenen Sauerstoff. Wenn nämlich Fett oder Eiweiß verbrennt, so wird ein Teil des aufgenommenen Sauerstoffs — etwa 1/4 der Gesamtmenge — zur Verbrennung von Kohlenstoff, ein Teil zur Verbrennung von Wasserstoff verbraucht. Das Verhältnis zwischen der Sauerstoffmenge, die in der Kohlensäure der Respirationsluft erscheint, zur aufgenommenen Sauerstoffmenge ist 0,73. Bei den Kohlehydraten ist aber Sauerstoff nur zur Verbrennung von Kohlenstoff erforderlich, es erscheint ebenso viel Kohlensäure in der Exspirationsluft als Sauerstoff mit der Inspiration

aufgenommen wurde. Würden nur Kohlehydrate verbrannt, so wäre der respiratorische Koeffizient gleich 1,0. In Wirklichkeit werden aber im Organismus neben Kohlehydraten auch gewisse Mengen von Eiweiß und Fett verbrannt. Der respiratorische Koeffizient wird nicht gleich 1,0, aber nähert sich ihm, und dies war auch in den erwähnten Versuchen der Fall.

Wie geschieht nun die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus? Welche Umwandlung erfährt er, ehe er zu Kohlensäure und Wasser wird?

Produkte einer unvollkommenen Verbrennung, die uns einen Anhaltspunkt zur Beurteilung des Umwandlungsprozesses geben könnten, finden wir, wenigstens unter normalen Verhältnissen, nicht in den Exkreten und ebensowenig lassen sich solche in den Organen selbst nachweisen. Denn es liegt, wie wir schon sahen und noch öfter sehen werden, in der Natur der Zellvorgänge, daß die Produkte alsbald nach ihrer Bildung weiter umgewandelt werden. Nur die Endprodukte bekommen wir zu sehen, die Zwischenprodukte sind für uns nicht faßbar.

Um Anhaltspunkte für weitere Forschungen zu gewinnen, ist es aber von Wert, sich wenigstens die Möglichkeiten zu vergegenwärtigen, nach denen die Verbrennung des Zuckers in den Organismen vor sich gehen kann.

1. Oxydation des Traubenzuckers durch Oxydasen.

In einer Lösung, welche die Alkaleszenz des Blutes besitzt, wird der Traubenzucker bei der Temperatur des Körpers nur langsam und in geringem Umfange zerstört[1]). Stärker ist die Zersetzung im Blut (Cl. Bernard, Lépines Glykolyse) und in Organextrakten, welche durch Zusatz von antiseptischen Stoffen vor der Entwickelung von Bakterien geschützt werden, bei der „Autolyse“. Es handelt sich hier um die Wirkung von „Oxydasen“, Stoffen, welche wie die Enzyme durch Hitze zerstört werden und katalytisch den trägen Sauerstoff der Atmosphäre zu aktivieren vermögen, also als Sauerstoffüberträger wirken. Sie sind in ihrer Wirkung vergleichbar z. B. dem Ceroxydul. In einer Lösung, die durch Kaliumkarbonat alkalisch ist, oxydiert sich dieses an der Luft zu Cerperoxyd, bei Gegenwart von Glykose wird aber das Cerperoxyd wieder zu Ceroxydul reduziert, kann sich dann von neuem oxydieren usf., so daß eine kleine Menge des Cersalzes die Oxydation unbegrenzter Mengen von Glykose vermitteln kann[2]).

Wenn nun auch aus der Tatsache, daß im Blut und den Organextrakten außerhalb des Körpers Zucker durch Oxydation zerstört wird, noch nicht ohne weiteres geschlossen werden darf, daß dies auch in gleicher Weise im lebenden Körper geschieht, so zeigen doch solche Beobachtungen, wie mit Mitteln, die dem Organismus zur Ver-

---

[1]) M. Nencki-N. Sieber, Journ. f. prakt. Chem. **26**, 1. Marc. Nencki, Opera omnia. Braunschweig 1904, S. 647.

[2]) André Job, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 89. Compt. rend. de l'Acad. d. sciences **134**, 1052.

fügung stehen (Oxydasen), der träge Sauerstoff der Luft aktiviert und zur Oxydation des Traubenzuckers verwendet werden kann.

Als Produkt solcher Oxydationen ist bisher nur Kohlensäure gefunden worden. Die Abbauprodukte, der Weg, auf dem die Oxydation durch Oxydasen erfolgt, ist uns auch hier unbekannt.

Der Chemiker wird geneigt sein, anzunehmen, daß die Oxydation der Aldosen an der Aldehydgruppe beginnt und zunächst Aldonsäuren entstehen. Mit Hilfe von Platinmohr als Sauerstoffüberträger konnte O. Löw bei Gegenwart von Nitrat als Sauerstoffspender aus Traubenzucker Glykonsäure und Zuckersäure erhalten. Und mit den Sorbosebakterien oxydierte G. Bertrand[1]) Dextrose, Galaktose, Xylose und Arabinose glatt zu den Aldonsäuren. Ein anderer Spaltpilz bildete ebenfalls aus Traubenzucker Glykonsäure neben anderen Produkten[2]).

Bevor wir aber auf die Frage eingehen, ob auch im tierischen Stoffwechsel die Aldehydgruppe den Angriffspunkt für die Oxydation bildet, ist es notwendig, zuerst das Verhalten der den Aldosen entsprechenden Alkohole bei ihrem Durchgange durch den Organismus zu untersuchen. Denn wir haben auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Aldosen, bevor sie weiter oxydiert werden, zuerst einer Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen unterliegen.

2. Verhalten der den Zuckern entsprechenden mehrwertigen Alkohole im Organismus.

In bezug auf den Sorbit, dem Reduktionsprodukt des Traubenzuckers, liegt nur ein Versuch von G. Rosenfeld[3]) vor, in welchem von 20 g Sorbit, welche der 4,5 kg schwere Hund mit der Nahrung erhielt, nur geringe Mengen im Harn erschienen.

Dagegen passierten Mannit und Dulzit den Organismus zum größten Teil unverändert. Von 40 g Mannit wurden 22,6 g, von 20 g Dulzit 12,4 g im Harn wiedergefunden, während derselbe 7 kg schwere Hund von 20 g Galaktose nur 3,2 g durch den Harn ausschied.

Daß der Mannit im Stoffwechsel nur schwer angreifbar ist, zeigen auch ältere Beobachtungen von M. Jaffe[4]). Er fand, daß Roggenbrot Mannit enthält und daß nach Genuß von Roggenbrot Mannit im Harne nachweisbar ist.

Das verschiedene Verhalten der Hexite im Stoffwechsel scheint also etwa dem der zugehörigen Hexosen zu entsprechen.

Wahrscheinlicher aber als eine Reduktion der Aldohexosen zu Hexiten ist es, daß die Hexite vor ihrer weiteren Verbrennung zuerst zu den Aldosen oxydiert werden. Man hat deswegen zu untersuchen,

---

1) Jahresber. f. Tierchem. **28** (1898), 735. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **127**, 728.
2) Boutroux, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **91**, 236 (1880).
3) Centralbl. f. inn. Med. 1900, Nr. 7.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 297 (1883).

ob nicht nach Einführung größerer Mengen von Polyalkoholen in den Organismus die entsprechenden Zuckerarten im Harn auftreten. Dies scheint denn auch der Fall zu sein.

Nach subkutaner Einspritzung von Mannit gelangte im Harn eine Hexose zur Ausscheidung.

Von den Pentiten gehen Arabite[1]) zum Teil unverändert in den Harn über. Hier trat ebenfalls nach subkutaner Einspritzung im Harn auch ein Zucker auf.

Erythrit[2]) geht nach Aufnahme vom Darm aus unverändert in den Harn über.

Das Glyzerin ist Gegenstand zahlreicher Versuche gewesen, einesteils, weil es leicht zugänglich ist, andernteils weil besonders ein Interesse für das Glyzerin durch die von C. Schmidt (1850) aufgeworfene Frage angeregt wurde, ob das Glyzerin im Stoffwechsel verbrannt wird, ob dies auch im Stoffwechsel des Diabetikers geschieht und ob das Glyzerin hier den Zucker der Nahrung, der dem Diabetiker verloren geht, ersetzen kann. Das Ergebnis war, daß eine gewisse, nicht unerhebliche Menge von Glyzerin vom Darm aus ohne Schädigung für den Organismus resorbiert und vollkommen verbrannt werden kann. Beim Gesunden[3]) sind dies in 24 Stunden etwa 20 g, beim Diabetiker[4]) bis 50 g. Es vermag, seinem Verbrennungswert entsprechend, andere Nahrungsstoffe zu ersetzen[5]). In größeren Mengen aber schädigt es die Gewebe und führt zu einer Steigerung der Stickstoffausscheidung[6]). Es geht dann auch anscheinend ein Teil des Glyzerins unverändert in den Harn über. Hierbei tritt im Harn ein reduzierender Körper auf, der nicht gärungsfähig und optisch inaktiv ist. P. Plosz[7]), der diese Beobachtung machte, wirft bereits die Frage auf, ob es sich um Glyzerinaldehyd handelt, eine Frage, die noch ihrer Beantwortung harrt.

Beim Diabetiker führen größere Mengen von Glyzerin zu einer vermehrten Zuckerausscheidung[8]), und zwar nicht allein dadurch, daß sie den Stickstoffumsatz abnorm steigern, sondern, wie Versuche beim Phlorrhizin-[9]) und Pankreasdiabetes[10]) des Hundes zeigen sollen,

---

1) C. Neuberg und Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 63 (1902).

2) Mering, Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 277 (1877), s. auch J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. u. Ther. **37**, 424 (1896).

3) Leo, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 381. Arch. f. d. ges Physiol. **93**, 269 (1903).

4) O. Schultzen, Berl. klin. Wochenschr. 1872. Jahresber. f. Tierchem. **2**, 181.

5) L. Arnschick, Zeitschr. f. Biol. **23**, 413 (1887).

6) J. Munk, Verhdl. d. physiol. Ges. Berlin 1878, 565. L. Lewin, Zeitschr. f. Biol. **15**, 243 (1879) u. a.

7) Arch. f. d. ges. Physiol. **16**, 153 (1878).

8) Krausshold, Jahresber. f. Tierchem. **4**, 433. Frey, Jahresber. f. Tierchem. 1874, 434. Kussmaul, Arch. f. klin. Med. **14**.

9) M. Cremer, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1902. Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 604.

10) H. Lüthje, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 693. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 39. Jahresber. f. Tierchem. **34**, 758 (1904). Deutsches Arch. f. klin. Med. **80**, 98. Dagegen E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **103**, 24 (1904).

besonders auch dadurch, daß aus Glyzerin durch Synthese Zucker entsteht, ein biologischer Aufbau von d-Glykose, der, wenn er wirklich erfolgte, von ganz besonderem Interesse wäre.

Glykol[1]) wird von einem etwa 4 kg schweren Hunde in Mengen von 5 ccm anscheinend vollkommen verbrannt. Es gelangen hierbei kleine Mengen von Oxalsäure zur Ausscheidung durch den Harn.

Überblicken wir diese Beobachtungen, so sehen wir: 1. die Verbrennung mehrwertiger Alkohole ist, ähnlich wie die der zugehörigen Aldehyde abhängig von ihrer Struktur und Konfiguration; 2. einen Grund zu der Annahme, daß Monosaccharide im Organismus an der Karbonylgruppe reduziert werden, haben wir nicht. Vielmehr scheint es, daß die Alkohole zu Aldehyden oxydiert werden können.

3. Das Verhalten der Aldonsäuren im Organismus.

Nehmen wir also an, daß der Zucker im Organismus zunächst nicht reduziert, sondern zu der entsprechenden Aldonsäure oxydiert wird, so müssen wir erwarten, daß diese, von außen eingeführt, im Stoffwechsel mehr oder weniger vollkommen zerstört werden.

d-Glykonsäure, $CH_2OH(CHOH)_4COOH$, wurde nach Beobachtungen von E. Salkowski[2]) und P. Mayer[3]) in einer Menge von 7—15 g beim Kaninchen vollkommen verbrannt.

Von Arabonsäure wurde nach Eingabe von 10—20 g der Natriumsalze ein Teil unverändert ausgeschieden, ein anderer aber ohne Zwischenprodukte oxydiert. Die d-Arabonsäure schien in größerer Menge verbrannt zu werden, als die l-Arabonsäure, umgekehrt also, wie die zugehörigen Zucker.

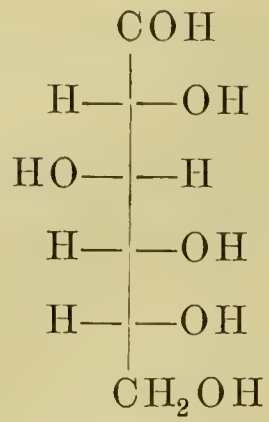
Unter der Voraussetzung, daß die Säuren im Darmkanal vollkommen resorbiert wurden, würden diese, allerdings wenig eingehenden Versuche beweisen, daß die Aldonsäuren entsprechend ihrer Struktur und Konfiguration (?) vom Organismus verbrannt werden. Es ist also auch möglich, daß sie als erste Oxydationsprodukte bei der Verbrennung des Zuckers entstehen.

Diese Versuche sind aber noch nach einer anderen Richtung hin lehrreich.

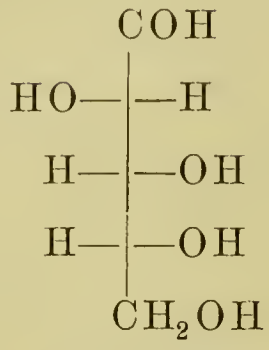
Durch Einwirkung gelinder Oxydationsmittel — im besonderen durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd und basischem essigsaurem Eisen hatte Otto Ruff[4]) aus d-glykonsaurem Kalzium d-Arabinose erhalten, aus d-Arabonsäure d-Erythrose, aus l-Arabonsäure die l-Erythrose, aus l-Xylonsäure die l-Threose:

---

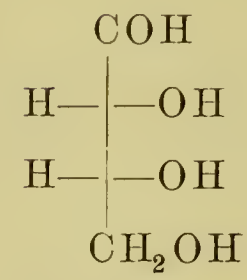
1) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 419 (1896).
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 539 (1899).
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 492 (1901), s. auch O. Baumgarten, Centralbl. f. Physiol. **20**, 24 (1906). C. Neuberg und Wohlgemuth, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1748 (1901). Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 57 (1902).
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 1573 (1898).



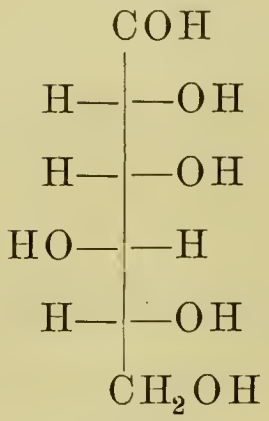
d-Glykose



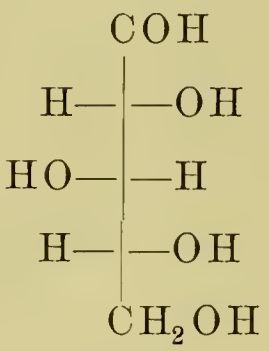
d-Arabinose



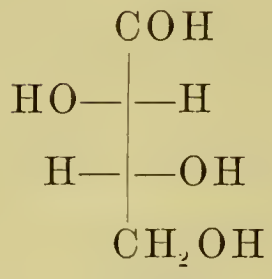
d-Erythrose



l-Guluse



l-Xylose



l-Threose

Es war hier auf einem einfachen Weg der Abbau der Zucker bewerkstelligt worden, und zwar durch eine gelinde Oxydation, wie sie sehr wohl in pflanzlichen und tierischen Organen vor sich gehen könnte. Durch eine solche Oxydation könnte man versucht sein, auch die Entstehung der Pentosen in der Pflanze aus d-Glykose zu erklären. Die natürlich vorkommende Arabinose ist aber nicht d-, sondern l-Arabinose. Auch dachte E. Salkowski daran, daß die Pentosen im Organismus der Pentosuriker in dieser Weise entständen. „Man konnte sich vorstellen, daß bei diesem der Zucker eine abnorme Oxydation zu Glykonsäure erfährt, aus welcher dann Pentose hervorgehen könnte, oder daß auch normalerweise Glykonsäure als ein intermediäres Produkt entsteht, diese aber ganz oxydiert wird, während bei dem Pentosuriker die Oxydation nur bis zur Pentose geht.“ Um zu prüfen, ob nicht auch schon beim normalen Individuum eine Bildung von Pentose eintritt, unternahm er und unternahm in seinem Laboratorium später Neuberg mit Mayer und Wohlgemuth die erwähnten Versuche mit Glykonsäure und Arabonsäure. Es traten aber keine Pentosen bezw. Tetrosen im Harne auf.

Der Abbau der Hexonsäuren scheint also im Tierkörper nicht über Pentosen zu erfolgen, oder wenigstens läßt sich ein solcher nicht nachweisen.

Man kann nun weiter fragen, was aus den Aldonsäuren würde, wenn sie im Stoffwechsel durch Oxydation aus den Zuckern entständen. Durch geeignete Oxydation bilden sich aus den Aldonsäuren die entsprechenden Dikarbonsäuren. Nach Versuchen von P. Mayer kann eine Oxydation der Aldonsäuren zu Dikarbonsäuren auch im Organismus stattfinden. Nach subkutaner Ein-

spritzung größerer Mengen von d-Glykonsäure fand sich Zuckersäure im Harn der Kaninchen. Wir wollen deswegen auch sehen, was über das Verhalten der Dikarbonsäure im Organismus bekannt ist.

4. Verhalten der bei der Oxydation von Zucker entstehenden Dikarbonsäuren im Organismus.

Die Zuckersäure wird beim Hunde nach einem Versuche von Pohl, wenn sie in Mengen von 5 g auf 4,5 kg Körpergewicht gegeben wird, vollkommen verbrannt, ebenso nach P. Mayer[1]) beim Kaninchen nach Darreichung per os. Nach subkutaner Einspritzung von 15 g Zuckersäure war die Oxalsäureausscheidung durch den Harn von etwa 1,9 mg in der Norm auf etwa 17 mg gestiegen. Auch in der Leber fanden sich kleine Mengen von Oxalsäure. Zuckersäure enthielt der Harn nicht, was mit Rücksicht auf die Beobachtung bei Einspritzung von Glykonsäure, wie P. Mayer selbst hervorhebt, auffallend ist.

Trioxyglutarsäuren scheinen nicht untersucht zu sein.

Das Verhalten der Weinsäuren wurde bereits (S. 151) erwähnt. Wir sahen, daß, je nach der Konfiguration, ein mehr oder weniger großer Anteil von ihnen verbrannt werden kann.

Tartronsäure[2]) wird in kleinen Mengen anscheinend vollkommen verbrannt.

Oxalsäure ist für den tierischen Organismus unangreifbar. Selbst kleinste Mengen, die vom Darm resorbiert werden, werden durch den Harn wieder ausgeschieden[3]). Nun enthält der Harn von Mensch und Tier nur äußerst geringe Mengen Oxalsäure und auch im Harn eines Kaninchens, das normal in 48 Stunden 0,9 mg Oxalsäure ausschied, stieg ihre Menge nach Eingabe von 40 g Traubenzucker nur auf 2,3 mg.

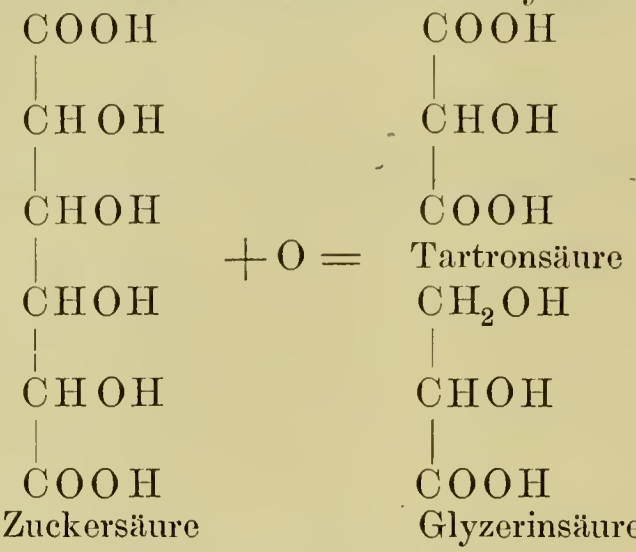
Macht man die durchaus nicht immer zutreffende Voraussetzung, daß es für die Verbrennung eines Körpers im Stoffwechsel gleichgültig ist, ob er im Stoffwechsel entsteht oder von außen eingeführt wird, so würden diese Versuche beweisen, daß die Oxydation des Traubenzuckers, wenn sie zur Zuckersäure führt, nicht in einer Weise weiter verläuft, daß, wie bei energischen Oxydationen außerhalb des Organismus, schließlich Oxalsäure entsteht. Wäre dies der Fall, so müßte der Harn stets entsprechende Mengen Oxalsäure enthalten.

Auch Weinsäure könnte unter jener Voraussetzung im tierischen Stoffwechsel nur in geringer Menge gebildet werden. Denn die Fähigkeit des Organismus, Weinsäure zu verbrennen, ist eine beschränkte und doch ist bei normalem Stoffwechsel bisher noch niemals Weinsäure im Harn aufgefunden worden. Ob sie sich nach Eingabe großer Zuckermengen unter bestimmten Bedingungen im Harn finden ließe, bedürfte vielleicht noch weiterer Untersuchung.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 24 (1902).
[2]) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 421 (1896).
[3]) G. Gaglio, Arch. f. experim. Pathol. **22**, 235 (1887). J. Pohl ebenda **37**, 415 (1896).

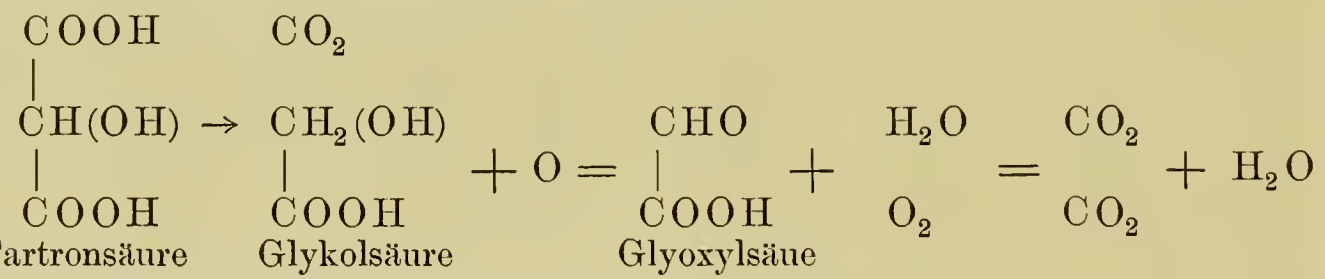
Entstehen aber nicht vielleicht beim Abbau der Zuckersäure im Organismus Tartronsäure und Glyzerinsäure?



Eine solche Spaltung ist mit chemischen Mitteln bisher anscheinend weder bei der Zuckersäure selbst noch bei der Glykonsäure beobachtet worden. Aber bei der Oxydation des Traubenzuckers mit Wasserstoffsuperoxyd entsteht Tartronsäure zusammen mit Essigsäure und Ameisensäure, welche beide sich aus Glyzerinsäure gebildet haben könnten. Eine Oxydation von Traubenzucker über Zuckersäure in Tartronsäure und Glyzerinsäure außerhalb des Organismus erscheint also möglich.

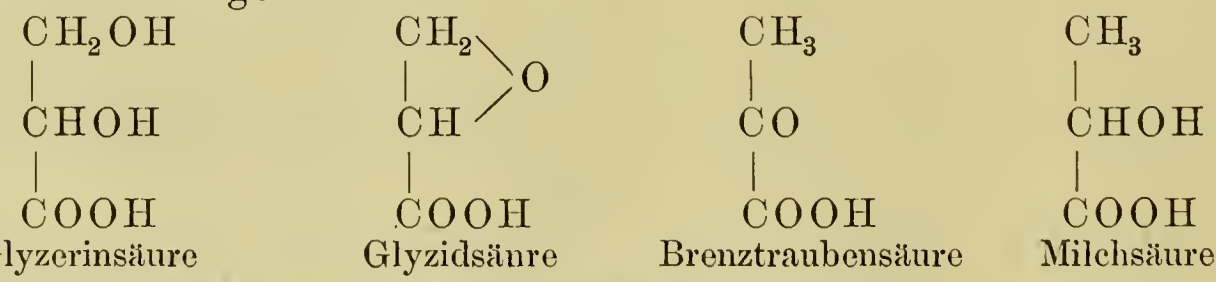
Um zu sehen, ob sie auch im Organismus möglich ist, ist das Verhalten von Tartronsäure und Glyzerinsäure nach ihrer Einführung in den Organismus zu prüfen. Beide werden nach Versuchen von J. Pohl[1]) vollkommen verbrannt.

Der Abbau der Tartronsäure könnte in der Weise erfolgen, daß aus der Tartronsäure durch fermentative Kohlensäureabspaltung, einem Vorgange, dem wir im folgenden noch wiederholt begegnen werden, Glykolsäure entsteht, die dann über Glyoxylsäure zu Kohlensäure und Wasser verbrennt.



Glykolsäure und Glyoxylsäure verbrennen im Organismus ohne Oxalsäure zu bilden (Pohl).

Für den Abbau der Glyzerinsäure gibt es verschiedene Möglichkeit. Er könnte z. B. über Brenztraubensäure oder Milchsäure vor sich gehen:



[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Ther. **37**, 421 (1895).

Es steht also nichts der Annahme entgegen, daß ein Weg, auf dem die Verbrennung der d-Glykose im Organismus erfolgt, der ist, daß Traubenzucker zu Glykonsäure und Zuckersäure oxydiert wird, daß die Zuckersäure in Tartronsäure und Glyzerinsäure zerfällt, und von diesen erstere über Glykolsäure und Glyoxylsäure, letztere über Brenztraubensäure oder Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser verbrennt.

Bei der Leichtigkeit, mit der die Lävulose in Dextrose übergeht, würde diese Betrachtung auch für die Verbrennung der Lävulose im Organismus gelten können.

Die Lävulose läßt sich aber auch durch gelinde Oxydation — Behandlung mit Quecksilberoxyd und Barythydrat — in Glykolsäure und Trioxybuttersäure spalten.

$$\underset{\text{d-Fruktose}}{CH_2(OH)\cdot CO\cdot (CHOH)_3\cdot CH_2(OH)} + O + H_2O =$$

$$\underset{\text{Glykolsäure}}{CH_2(OH)\cdot COOH} + \underset{\text{Trioxybuttersäure}}{(CH_2OH)\cdot (CHOH)_2 COOH}$$

Das reichliche Vorkommen von Glykolsäure im Safte des Zuckerrohrs könnte darauf hindeuten, daß diese Spaltung auch im Stoffwechsel der Zelle vor sich gehen kann.

Daß Glykolsäure im tierischen Organismus vollkommen verbrennt, wurde bereits erwähnt. Das Verhalten der Trioxybuttersäure im Organismus scheint unbekannt zu sein. Der ihr entsprechende Alkohol, der Erythrit, $CH_2OH(CHOH)_2CH_2OH$, verbrennt vollkommen (Pohl). Also auch dieser Weg des Abbaues käme für die Lävulose und somit auch für die Dextrose in Betracht.

Durch stärkere Oxydation — Einwirkung von Salpetersäure — entsteht aus Lävulose Traubensäure und Mesoweinsäure neben Glykolsäure, Oxalsäure und Ameisensäure. Die Weinsäure und Oxalsäure, die sich in Pflanzen finden, können Produkte der Zersetzung von Lävulose bezw. Dextrose sein, z. B. die Weinsäure des Traubensaftes.

5. Die Zersetzung der einfachen Zuckerarten durch Spaltpilze.

Bei den bisherigen Betrachtungen über den Abbau des Traubenzuckers im Organismus haben wir angenommen, daß der Traubenzucker, bevor er weiter zerfällt, zuerst an den endständigen Kohlenstoffatomen zu Zuckersäure oxydiert werde. Daß dies aber durchaus nicht notwendig ist, zeigen uns andere biologische Vorgänge: die durch Spaltpilze bewirkten Zersetzungen des Traubenzuckers und die bereits erwähnte alkoholische Gärung.

a) Milchsäuregärung.

Wir hatten früher gesehen, daß alkoholhaltige Flüssigkeiten, wenn sie ungeschützt an der Luft stehen, durch die Wirkung von

Spaltpilzen sauer werden können. Etwas ähnliches beobachtet man in zuckerhaltigen Flüssigkeiten. Gewisse Bakterien können sich in ihnen, wenn die Flüssigkeit die nötigen Salze und Stickstoff in geeigneter Form enthält, und wenn sie eine geeignete, zur Alkaleszenz neigende Reaktion besitzt, mit erstaunlicher Geschwindigkeit besonders bei einer Temperatur von 30—45° entwickeln. Auch hierbei bilden sich Säuren. Während es sich aber bei der Essigsäuregärung um einen anscheinend einfachen Oxydationsvorgang handelte, beruht die Bildung der Säuren aus dem Zucker auf einer eigenartigen Spaltung des Moleküls, die mit weiteren, verwickelten Vorgängen verbunden sein kann.

Die Säuren, die sich bei der Spaltpilzgärung entwickeln, wirken der weiteren Entwickelung der Bakterien entgegen. Die Zersetzung des Zuckers hört nach einiger Zeit auf, ein Zeichen, daß diese mit den Lebensvorgängen in den Bakterien eng verknüpft ist. Verhindert man aber das Entstehen freier Säuren dadurch, daß man der gärungsfähigen Flüssigkeit von vornherein eine Substanz, welche die Säuren bindet, in Form von kohlensaurem Kalk hinzusetzt, so tritt unter Umständen eine vollkommene Zersetzung des Zuckers ein.

Die Produkte, welche man nach abgelaufener Gärung findet, wechseln je nach der Art der Gärungserreger und sonstigen Bedingungen. Nach den Hauptprodukten, welche bei diesen Spaltpilzgärungen entstehen, unterscheidet man eine Milchsäuregärung und eine Buttersäuregärung; die letztere schließt sich meist an erstere an. Nachdem gewisse Bakterienarten den Traubenzucker in Milchsäure übergeführt haben, können andere Bakterien aus der Milchsäure Buttersäure und andere Säuren bilden.

Der Milchsäuregärung unterliegen, soweit bisher bekannt, der Traubenzucker, die Lävulose, die Galaktose, ferner die Stoffe, die sich aus diesen Hexosen durch Oxydation und Spaltung bilden, sowie die zusammengesetzten Kohlehydrate, durch deren Spaltung die Zucker entstehen können. Auch Pentosen [1]) sind der Milchsäuregärung fähig.

Die **Milchsäure,** $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$, ist das nächst höhere Homologe der Glykolsäure, $CH_2(OH) \cdot CO_2H$, die wir bereits als ein Abbauprodukt der Monosaccharide erwähnt haben. Sie ist eine α-Oxysäure, d. h. enthält eine Hydroxylgruppe an dem der Karboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom (Synthese S. 129). Sie enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es gibt deshalb eine optisch inaktive, eine rechts- und eine linksdrehende Milchsäure. Die Gärungsmilchsäure ist optisch inaktiv.

Die Gärungsmilchsäure bildet einen farblosen Sirup, der nach der Destillation im Vakuum kristallisiert. Sie ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Zur Abscheidung, Reinigung und Erkennung dient ihr Kalksalz $(C_3H_5O_3)_2Ca + 5H_2O$, das in 9,5 Teilen kaltem Wasser, in heißem Wasser in jedem Verhältnis löslich, in kaltem

---

[1]) L. Grimbert, Jahresber. f. Tierchem. **26** (1896), 916. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 478 (1900).

Alkohol unlöslich ist und das Zinksalz $(C_3H_5O_3)_2Zn + 3H_2O$. Mittelst des Strychninsalzes läßt sie sich in die optisch aktiven Säuren zerlegen, das Salz der l-Milchsäure kristallisiert zuerst.

Rechtsmilchsäure $[\alpha]_D + 3{,}5^0$, die Salze drehen links. Ihr Kalksalz enthält $5H_2O$, beim Umkristallisieren geht es in ein Salz mit $4H_2O$ über, löslich in 12,4 Teilen kaltem Wasser, in jedem Verhältnis in kochendem Wasser und Alkohol. Ihr Zinksalz enthält $2H_2O$, ein Teil von ihm löst sich in 17,5 Teilen Wasser von 15^0.

Die Rechtsmilchsäure ist die Milchsäure des Muskels.

Die Salze der Linksmilchsäure drehen rechts. Das Kalksalz kristallisiert mit $4^1/_2$ Mol. (?) H_2O, das Zinksalz mit $2H_2O$.

Wenn man auf eine Lösung von gärungsmilchsaurem Ammoniak, die die notwendigen Nährsalze enthält, Penicillium glaucum aussäet, so erhält man[1]) nach einiger Zeit eine Lösung, welche rechts dreht. Die linksdrehende Milchsäure ist also vom Pilz verbraucht worden, die rechtsdrehende nicht.

Auch unter den Bakterien gibt es solche, welche die linksdrehende, andere dagegen, welche die rechtsdrehende Milchsäure verzehren. Mit Hilfe der letzteren Bakterien wurde zuerst die linksdrehende Milchsäure isoliert[2]).

Wenn solche Bakterien sich in der gärenden Flüssigkeit neben anderen Gärungserregern ansiedeln, wird nach Ablauf der Gärung neben der inaktiven Säure auch eine gewisse Menge der einen oder anderen, optisch aktiven Säure vorhanden sein können.

Die Spaltung des Traubenzuckers in Milchsäure läßt sich durch eine sehr einfache Gleichung ausdrücken:

$$\underset{\text{Traubenzucker}}{C_6H_{12}O_6} = 2\,\underset{\text{Milchsäure}}{C_3H_6O_3}.$$

Nach ihr müßte der Zucker vollständig in Milchsäure übergehen. Bei der Milchsäuregärung werden aber in Wirklichkeit in günstigen Fällen, bei denen es sich übrigens nicht um die Anwendung von Reinkulturen handelte, aus 100 Teilen Zucker etwa 84 Teile Milchsäure erhalten[3]).

Die Zersetzung des Zuckers durch die Milchsäurebazillen läßt sich vergleichen mit der Wirkung von Alkali auf Zucker.

Nencki[4]) und Sieber erhielten, wenn sie eine 10%ige Traubenzuckerlösung bei 24—35° C während 24 Stunden mit der 20fachen Menge Kalilauge erwärmten, etwa 40% von dem verwendeten Traubenzucker in Form von Milchsäure, Schützenberger[5]) durch Erhitzen mit Barytwasser auf 160° bis 60%. Die hierbei entstehende Milchsäure ist optisch inaktiv.

---

[1]) Lewkowitsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 2720 (1883).

[2]) M. Nencki und N. Sieber, Monatsh. f. Chem. 1889, S. 532. J. Salberg, Inaug.-Diss. Bern 1891. Schattenfroh und Grassberger, Jahresber. f. Tierchem. **31** (1901), 378. F. Schardinger, Jahresber. f. Tierchem. **20** (1890), 458. Monatsh. f. Chem. **11**, 545.

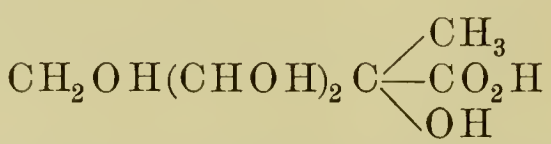
[3]) A. Mayer, Chem. Centralbl. 1891, II, 352.

[4]) Journ. f. prakt. Chem. [II] **24**, 298, **26**, 1.

[5]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **76**, 470.

Aber auch optisch aktive Säure läßt sich aus Zucker auf chemischem Wege erhalten. Rechtsmilchsäure entsteht nach Duclaux[1]) in Mengen bis zu 60 % des Zuckers, wenn man Traubenzucker bei Gegenwart von Baryt im Sonnenlicht stehen läßt. Neben der Milchsäure bilden sich Essigsäure, etwas Ameisensäure, auch Oxalsäure und Kohlensäure. Nach Beobachtungen von Duclaux, die von E. Buchner[2]) bestätigt worden sind, entsteht auch Äthylalkohol in Mengen bis zu 5 % des Zuckers.

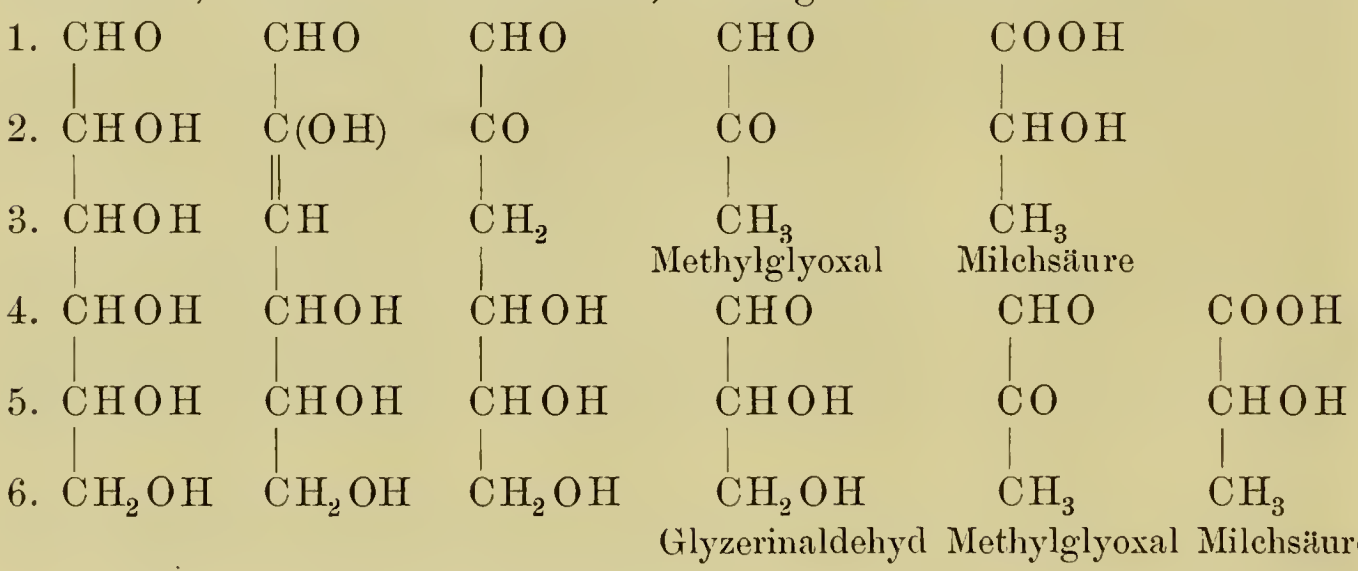
Bei der Einwirkung von festem Kalihydrat auf geschmolzenen Traubenzucker bildet sich ferner auch Saccharinsäure



Ein anderes wichtiges Produkt, welches bei der Einwirkung von Kalihydrat auf Traubenzucker neben der Milchsäure gefunden wurde, ist Methylglyoxal CH_3COCHO.

Wegen dieser Ähnlichkeit, welche zwischen der Wirkung der Milchsäurebakterien und der des Alkalis besteht, könnte man vermuten, daß der ersteren die Wirkung eines einheitlichen Enzyms zugrunde liegt. Ein solches ist bisher aber nicht nachgewiesen.

Den Vorgang, der bei der Bildung von Milchsäure aus Zucker stattfindet, stellt sich A. Wohl[3]) in folgender Weise vor:



Das „reaktiv beeinflußte“ Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom 2 des Traubenzuckers tritt mit der Hydroxylgruppe des benachbarten Kohlenstoffatoms unter Bildung von Wasser aus, entsprechend einer allgemeinen Erfahrung, daß β-Oxyaldehyde (und auch Oxysäuren) in dieser Weise leicht Wasser abspalten. Es entsteht dann ein Körper, der in Ketoform einem Kondensationsprodukt von Methylglyoxal und Glyzerinaldehyd entspricht. Durch hydrolytische Spaltung tritt, wieder in Übereinstimmung mit anderen Erfahrungen, unter Aufnahme von Wasser eine Spaltung an der Stelle ein, wo eine Kondensation stattgefunden haben könnte, es entsteht Methylglyoxal

---

[1]) Ann. Inst. Pasteur **7**, 751 (1893); **10**, 168 (1896).
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 422 (1904).
[3]) Biochem. Zeitschrift **5**, 54 (1907).

und Glyzerinaldehyd. Aus dem Glyzerinaldehyd tritt in gleicher Weise, wie aus dem Zucker, nach Wohls Beobachtung unter dem Einfluß von Alkali Wasser aus, es bildet sich ein zweites Molekül Methylglyoxal. Dieses geht unter Aufnahme der Elemente des Wassers in Milchsäure über. Das Wesen des Vorgangs besteht also in einer besonderen Art der Aufnahme und Abspaltung von H und OH[1]).

Dafür, daß die Spaltung des Zuckers durch Alkalien in dieser Weise stattfindet, läßt sich anführen, daß Methylglyoxal beim Schmelzen des Zuckers mit Kalihydrat gefunden worden ist, sowie die später anzuführende Beobachtung von Windaus und Knoop, daß durch Einwirkung von Ammoniak auf Traubenzucker Methylimidazol entsteht (s. Kap. 37, 3).

Es läßt sich ferner die Bildung der Saccharinsäure, welche Kiliani bei der Einwirkung von Barythydrat auf Zucker beobachtete, durch eine Aldolkondensation von Glyzerinaldehyd und Milchsäure erklären.

$$\underset{\text{Glyzerinaldehyd}}{CH_2(OH)\cdot CH(OH)\cdot CHO} + \underset{\text{Milchsäure}}{CH_3\cdot CH(OH)\cdot COOH} =$$

$$CH_2(OH)\cdot CH(OH)\cdot CH(OH)\cdot C\begin{cases} CH_3 \\ OH \\ COOH \end{cases}$$

Für den Übergang von Methylgloxal in Milchsäure läßt sich anführen, daß Ketoaldehyde mit der Gruppe $CO\cdot CHO$ in alkalischer Lösung regelmäßig in die zugehörigen Oxysäuren übergehen.

Es ist weiter zu beachten, daß die Milchsäure, welche bei der Einwirkung von Alkalien auf aktiven Traubenzucker wie bei der Spaltpilzgärung entsteht, optisch inaktiv ist. Auch dies spricht dafür, daß sich aus dem optisch aktiven Traubenzucker ein Zwischenprodukt wie das Methylglyoxal bildet, aus dem erst weiter durch Anlagerung von H und OH Milchsäure entsteht.

So leicht verständlich nach diesen rein chemischen Beobachtungen die Bildung von Milchsäure aus dem Zucker erscheint, so ist doch immer festzuhalten, daß ein Verlauf wie der obige für biologische Verhältnisse nicht bewiesen ist und daß wir nicht die Kräfte kennen, durch die eine Zelle jene Vorgänge zu verwirklichen vermag.

A. Wohl und ebenso E. Buchner gehen aber noch einen Schritt weiter. Sie nehmen an, daß auch bei alkoholischer Gärung Milchsäure als Zwischenprodukt auftritt und diese dann in Alkohol und Kohlensäure zerfällt.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array} \quad = \quad \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2OH \\ \\ CO_2 \end{array}$$

[1]) Vergl. A. v. Baeyer, Ber. d. deutch. chem. Ges. **3**, 74 (1870).

Den naheliegenden Einwand, daß die Hefezellen weder Methylglyoxal noch Milchsäure in Alkohol überzuführen vermögen, weist A. Wohl als unbegründet zurück, indem er in sehr beachtenswerter Weise den Unterschied begründet, der darin besteht, ob man einer Zelle für die Verarbeitung im Stoffwechsel einen Stoff von außen zuführt, oder ob dieser Stoff in der Zelle entsteht. Trotzdem bleibt die Hypothese von A. Wohl zunächst nur eine, wenn auch sehr bestechende Hypothese, für deren Richtigkeit noch weitere biologische Tatsachen beizubringen sind.

b) Buttersäuregärung.

Während nach der A. Wohlschen Hypothese bei der alkoholischen Gärung die über Methylglyoxal gebildete Milchsäure durch gewisse Saccharomyzeten in Alkohol und Kohlensäure übergeführt wird, entsteht aus ihr durch eine Reihe von Spaltpilzen Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff.

L. Perdrix[1]) erwähnt einen anaeroben Bacillus (Bac. holobutyricus), der die Milchsäure nach folgenden Gleichungen zerlegt. Aus einem Teil der Milchsäure entsteht Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff

$$13\,(C_3H_5O_3)_2Ca = 7\,(C_4H_7O_2)_2Ca + 6\,CaCO_3 + 16\,CO_2 + 16\,H_2,$$

ein anderer Teil wird unter Reduktion in Buttersäure, Kohlensäure und Wasser übergeführt.

$$7\,(C_3H_5O_3)_2Ca + 16\,H_2 = 5\,(C_4H_7O_2)Ca + 2\,CaCO_3 + 16\,H_2O$$

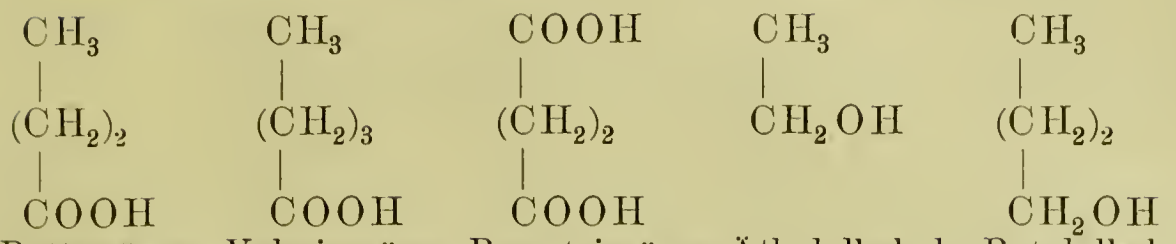
Die Gleichungen zeigen jedenfalls soviel, daß die Buttersäuregärung ohne Mitwirkung des Sauerstoffs der Luft erfolgen kann, wozu die Angabe paßt, daß gerade bei Ausschluß der Luft die Buttersäuregärung besonders stürmisch verläuft.

Mit Hilfe eines anderen Bacillus erhielt Fitz[2]) aus milchsaurem Kalk nicht unbedeutende Mengen von Propionsäure und Essigsäure, sowie Bernsteinsäure und Spuren von Alkohol, unter anderen Bedingungen Valeriansäure, Propionsäure und etwas Äthylalkohol. Pasteur[3]), der zuerst die Buttersäuregärung näher untersuchte, fand neben Buttersäure Äthyl- und Butylalkohol. Wie weit hierbei Fettsäuren und Alkohole auch aus den Proteinen der Nährlösung bezw. den Eiweißstoffen der Gärungserreger herstammen, wäre noch näher festzustellen[4]).

Stellen wir die Produkte, die bei den verschiedenen Spaltpilzgärungen der Milchsäure entstehen können, nach ihren Formeln nebeneinander, so sind es die folgenden:

CH_3	CH_3	CH_3	H	CO_2	H_2
$CHOH$	CH_2	$COOH$	$COOH$		
$COOH$	$COOH$				
Milchsäure	Propionsäure	Essigsäure	Ameisensäure	Kohlensäure	Wasserstoff

[1]) Compt. rend. Soc. de Biologie **56**, II, 480 (1904).
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 53, 1890 (1878); **17**, 1188 (1884).
[3]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences 1861.
[4]) Vgl. C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **9**, 403 (1908).



Buttersäure Valeriansäure Bernsteinsäure Äthylalkohol Butylalkohol

Oxalsäure findet sich für gewöhnlich unter den Gärungsprodukten nicht, kann aber unter bestimmten Bedingungen durch gewisse (aerobiotische?) Bakterien entstehen [1]), ähnlich wie auch gewisse Schimmelpilze aus Traubenzucker bis zu 50 % seines Gewichtes Oxalsäure bilden können.

Diese Produkte finden sich nicht nur bei den Spaltpilzgärungen des Traubenzuckers bezw. der Milchsäure, sondern auch bei der Gärung anderer Kohlehydrate, der ihnen entsprechenden Alkohole, sowie der Säuren, die aus ihnen entstehen können. Nur wechselt die Zahl der entstehenden Produkte und ihr Mengenverhältnis je nach der Beschaffenheit des Ausgangsmaterials, nach den Bedingungen, unter denen die Gärung stattfindet und der Natur des Gärungserregers.

Als Beispiel für den Einfluß, welchen Struktur und Konfiguration der Zuckerarten haben, seien die folgenden Versuche angeführt. Durch die Wirkung des Pneumobacillus Friedländer wurden gebildet [2]) aus 100 g

	Mannit	Dulzit	Arabinose	Xylose
Äthylalkohol	11,4	29,33	0,00	6,93
Essigsäure	10,6	9,60	36,13	23,40
l-Milchsäure	30,6	0,00	49,93	0,00
Bernsteinsäure	0,0	21,63	0,00	19,86

Bei der Wirkung von Bacterium coli [3]) entstanden aus 100 g

	Laktose	Glykose
Äthylalkohol	6,84	Spuren
Essigsäure	25,43	14,30
l-Milchsäure	Spuren	42,73
Bernsteinsäure [4])	29,76	0,00

W. Omelianski [5]) erhielt durch sein Bacterium formicum die folgenden Produkte aus:

	Wasserstoff	Kohlensäure	Ameisensäure	Essigsäure	Äthylalkohol	Milchsäure	Bernsteinsäure
Mannit	1,2	30,4	0,7	3,8	18,5	45,4	0,0
Dulzit	1,0	30,5	0,5	11,2	0,0	25,8	31,0

Die Konfiguration von Laktose, Dulzit, Xylose begünstigt hiernach die Bildung von Bernsteinsäure unter Bedingungen, unter denen

---

[1]) Fr. Banning, Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 1032. C. Wehmer Centralbl. f. Physiol. **8**, 38 (1894).

[2]) L. Grimbert, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **47**, 737; **48**, 491 (1896). Vgl. Percy F. Frankland-J. J. Fox, Proc. of roy. Soc. **46**.

[3]) L. Grimbert, Jahresber. f. Tierchem. **26** (1896), S. 892.

[4]) Vgl. C. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2477 (1900).

[5]) Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 1090. Centralbl. f. Bakt. II, 11.

aus Glykose, Mannit und Arabinose Milchsäure entsteht. Die Bildung von Äthylalkohol zeigt regellose Schwankungen.

Von Aldonsäuren scheint bisher nur die Glyzerinsäure untersucht worden zu sein. Durch den Bacillus aethaceticus wurde die angewendete razemische Säure gespalten und die linksdrehende Säure verzehrt. Aus letzterer entstanden Äthylalkohol und Essigsäure, sowie Spuren von Ameisensäure und Bernsteinsäure[1]). Bei der Gärung durch andere Bakterien entstand vorwiegend Buttersäure, neben einer Spur Alkohol, kleinen Mengen Ameisensäure und Essigsäure, in einem anderen Versuch Essigsäure und Äthylalkohol, Spuren von Ameisensäure usw. Dieselben Produkte entstehen aus Glyzerin, nur überwiegen bei diesem, wie leicht verständlich, die Alkohole und zwar findet man je nach dem Gärungserreger Äthyl- oder Buthylalkohol[2]).

Von Dikarbonsäuren scheint Zuckersäure nicht untersucht zu sein. Schleimsäure vergärt nach Schützenberger[3]) leicht unter Entwickelung von Essigsäure, Kohlensäure und Wasserstoff. Personne[3]) beobachtete auch Buttersäure.

Aus Weinsäure[4]) entstehen je nach dem Gärungserreger wechselnde Mengen von Propionsäure oder Essigsäure oder Buttersäure neben Äthylalkohol und Bernsteinsäure, Ameisensäure, Kohlensäure und Wasserstoff.

Aus Apfelsäure[5]) bilden sich je nach dem Gärungserreger Bernsteinsäure und Essigsäure, Kohlensäure, kein Alkohol oder Propionsäure, wenig Alkohol, Essigsäure, Spur Buttersäure oder Buttersäure und Kohlensäure, aber auch Milchsäure und Kohlensäure (Schützenberger).

Eine vollkommene Verbrennung der verschiedenen Zuckerarten und ihrer Zersetzungsprodukte durch eine Spaltpilzart scheint nie vorzukommen. Ob von den aufgeführten Zersetzungsprodukten die Buttersäure, Propionsäure und Bernsteinsäure noch einer weiteren Zersetzung durch Spaltpilze fähig sind und was für Produkte aus ihnen entstehen, scheint nicht untersucht zu sein.

Essigsäure[6]) kann durch bestimmte Bakterien in Kohlensäure und Methan zersetzt werden,

Ameisensäure[7]) in Kohlensäure und Wasserstoff.

Gehen wir nun den chemischen Vorgängen, die diesen Gärungen zugrunde liegen, näher nach, so finden wir erstens Abspaltungen von Kohlensäure aus der Karboxylgruppe, eine „Dekarboxylierung“. Aus Apfelsäure entsteht Milchsäure, aus Essigsäure Methan.

$$\underset{\text{Apfelsäure}}{COOH \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH} = \underset{\text{Milchsäure}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot COOH} + CO_2$$

$$\underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot COOH} = \underset{\text{Methan}}{CH_4} + CO_2$$

Man kann diesen Vorgang als eine hydrolytische Spaltung auffassen.

---

1) Percy F. Frankland-Frew, Chem. Soc. 1891, I, 96.

2) A. Fitz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 1348; **10**, 276; **11**, 43, 1892. E. Buchner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 380 (1885). O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2726 (1896).

3) Vgl. Th. v. Ciszkiewicz, Inaug.-Diss. Bern 1879.

4) Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **46**, 615 (1850). L. Grimbert-L. Fiquet, Jahresber. f. Tierchem. **27** (1897), 806.

5) O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 1915 (1899).

6) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 561 (1887).

7) W. Omelianski, Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 1090.

$$\begin{matrix} | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix} = \begin{matrix} | \\ CH_3 \end{matrix} + CO(OH)_2$$

Er beruht vielleicht auf der Wirkung eines bisher nicht näher bekannten Enzyms, einer „Karboxylase“ und erklärt uns auch den Zerfall der Ameisensäure in Kohlensäure und Wasserstoff.

$$\begin{matrix} H \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix} = H_2 + CO(OH)_2$$

Ameisensäure Kohlensäure

Nehmen wir an, daß auch bei der Weinsäure die Abspaltung von Kohlensäure aus einer Karboxylgruppe erfolgt, so ließe sich die Weinsäuregärung auf eine Glyzerinsäuregärung zurückführen. Durch Abspaltung von Kohlensäure könnte ferner bei der Apfelsäure- oder Weinsäuregärung aus Bernsteinsäure Propionsäure entstehen. Die Bildung von Äthylalkohol aus Milchsäure wurde bereits oben erwähnt usw.

Diese fermentative Abspaltung von Kohlensäure hat eine Analogie in der Bildung von Chloroform aus Trichloressigsäure

$$\underset{\text{Trichloressigsäure}}{CCl_3 \cdot COOH} = \underset{\text{Chloroform}}{HCCl_3} + CO_2$$

durch schwache Alkalien, ferner in der Abspaltung von Kohlensäure aus Kampferkarbonsäure u. a., Vorgänge, die, ähnlich den Fermentwirkungen durch Erhöhung der Temperatur auffallend stark begünstigt werden [1]).

Eine weitere, allgemeine Erscheinung ist die Reduktion der Hydroxylgruppen. Aus der Milchsäure kann durch Reduktion Propionsäure entstehen, aus Oxyvaleriansäure entsteht neben Buttersäure auch Valeriansäure; ebenso wird die Glyzerinsäure reduziert u. a. Diese Reduktionen können unmittelbare Wirkungen der Spaltpilze sein, aber auch mittelbare, indem sie bewirkt werden durch Wasserstoff, der bei der Gärung entsteht. Auf sekundäre Reduktion könnte man auch die Bildung von Alkoholen zurückzuführen, wenn man auch annähme, daß sie durch naszierenden Wasserstoff aus Säuren entständen, was aber bei weitem weniger wahrscheinlich ist, als ihre Bildung durch Dekarboxylierung.

Sehr merkwürdig muß es erscheinen, daß bei diesen Vorgängen, die in der Natur wesentlich der Zerstörung der organischen Substanz dienen, auch Synthesen vor sich gehen.

Die Bildung von Buttersäure und Bernsteinsäure aus Milchsäure, Glyzerinsäure, Glyzerin u. a., selbst Bildung von Valeriansäure, Kapronsäure und noch höheren Fettsäuren ist beobachtet worden.

Diese Synthesen beobachtet man auch beim Erhitzen von milchsaurem Kalk mit Alkalien. Es entstehen auch hierbei außer Essigsäure noch Buttersäure, Kapronsäuren und selbst feste Fettsäuren [2]).

[1]) H. Goldschmidt-R. Bräuer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 109 (1906). G. Bredig-K. Fajans ebenda **41**, 752 (1908).

[2]) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 352 (1879). J. U. Nef, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. **335**, 247 (1904).

Wie man nun imstande ist, die Entstehung der Milchsäure aus Traubenzucker beim Erhitzen mit Kalihydrat und bei der Spaltpilzgärung auf einfach chemische Vorgänge zurückzuführen, so lassen sich auch die Produkte, welche bei der Spaltpilzgärung aus Milchsäure u. a. entstehen, auf die folgenden zwei Reaktionen zurückführen.

$$\underset{\text{Milchsäure}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H} + H_2O = \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot CO_2H} + CO_2 + H_2$$

$$\underset{\text{Milchsäure}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H} + H_2O + \underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 \cdot CHO} + \underset{\text{Ameisensäure}}{HCOOH} + H_2O$$

Die Bildung der Essigsäure beobachtet man bei manchen Gärungen, sowie bei der Einwirkung der Alkalien auf Milchsäure [1]). In Azetaldehyd und Ameisensäure dissoziiert sich die freie Milchsäure bei 440—460° (Nef). Für die Bildung von Azetaldehyd bei der Gärung spricht, daß bei der Milchsäuregärung als Nebenprodukt Azetylmethylkarbinol gefunden wurde, das man ungezwungen als Kondensationsprodukt dieses Aldehyds betrachten kann [2]).

$$\underset{\text{Azetylmethylkarbinol}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot CH_3}$$

An diese beiden Reaktionen schließen sich nun weiter folgende Vorgänge.

Die Ameisensäure zerfällt in Kohlensäure und Wasserstoff, so daß bei den meisten Gärungen anscheinend nur Spuren von ihr zurückbleiben. Der hierbei entstehende Wasserstoff kann die oben erwähnten Reduktionen bewirken [3]).

Die Essigsäure zerfällt anscheinend nur bei ganz bestimmten Gärungen unter Bildung von Sumpfgas [4]). In anderen Fällen häuft sie sich an oder wird in mehr oder weniger großem Umfang zur Synthese von Buttersäure und kohlenstoffreicheren Säuren verwendet. Die letzteren können wir uns nach Art der Perkinschen Synthese verlaufend denken und zwar:

Die bakterielle Synthese der Buttersäure durch Kondensation von Azetaldehyd und Essigsäure und nachfolgender Reduktion.

$$\underset{\text{Azetaldehyd}}{CH_3 \cdot CHO} + \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot COOH} = \underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3 \cdot CH : CH \cdot COOH}$$

$$\underset{\text{Krotonsäure}}{CH_3 \cdot CH : CH \cdot COOH} + H_2 = \underset{\text{Buttersäure}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH}$$

Durch Kondensation des Azetaldehyds mit Propionsäure würde die Valeriansäure entstehen können usw.

Diese Kondensationen erklären zugleich, warum bei der „Buttersäuregärung“ kein Azetaldehyd auftritt, und daß da, wo sich größere Mengen von Buttersäure bilden, nur geringere Mengen von Essigsäure

---

1) U. a. E. Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **103**, 881 (1886).

2) L. Grimbert, Jahresber. f. Tierchem. **31** (1901), 879.

3) Vgl. F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 17 (1878).

4) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 201 (1886). Mazé, Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), S. 1031. W. Omelianski ebenda.

sich finden (vgl. Fitz). Sie erklären auch, warum sich bei der „Buttersäuregärung“ kein Methan bildet.

Die Bildung der Bernsteinsäure ließe sich durch eine Kondensation von Ameisensäure mit Propionsäure und nachfolgender Oxydation erklären.

$$HOOC\cdot CH_2\cdot CH_3 + HCOOH = HOOC\cdot CH_2\cdot CH:C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} + H_2O$$

Propionsäure Ameisensäure Formylpropionsäure

$$HOOC\cdot CH_2\cdot CH:C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} + O = HOOC\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH$$

Formylpropionsäure Bernsteinsäure

Auf einer enzymatischen Spaltung des Traubenzuckers und einer Synthese der Spaltungsprodukte beruht vermutlich auch die Bildung der Zitronensäure bei der Zitronensäuregärung[1]). Man kann sie sich entstanden denken durch eine Kondensation von 3 Molekülen Glykolsäure

$$\begin{matrix}HO\,CH_2COOH\\ H\\ HOC\cdot COH\\ H\\ HO\,CH_2COOH\end{matrix} = \begin{matrix}CH_2COOH\\ |\\ HOC\cdot COOH\\ |\\ CH_2COOH\end{matrix} + 2H_2O$$

3 Mol. Glykolsäure Zitronensäure

Das Studium der Zersetzung des Traubenzuckers und verwandter Stoffe durch Spaltpilze hat für uns die Bedeutung, daß es sich hierbei um einen biologischen Abbau von Stoffen handelt, bei dem wir die im Stoffwechsel von lebenden Zellen entstehenden Produkte abfassen können, was uns bei der Untersuchung des Abbaues dieser Stoffe im tierischen Körper naturgemäß nicht möglich ist. Wir können auch die mannigfachen Produkte, die hierbei entstehen, auf chemische Prozesse zurückführen, die uns als solche vom rein chemischen Standpunkte leicht verständlich erscheinen. Allerdings können wir nicht beweisen, sondern nur als Vermutung aussprechen, daß jene Vorgänge in der angenommenen Art wirklich verlaufen.

Dürfen wir nun schließen, daß Milchsäure oder Glyzerinsäure, wenn sie im Stoffwechsel eines Organismus aus Kohlehydraten entstehen, in ähnlicher Weise zersetzt werden, wie dies bei den Spaltpilzgärungen der Fall ist?

Man könnte als einen wesentlichen Unterschied beider Vorgänge betrachten, daß bei der Gärung Wasserstoff entsteht, dieser im Organismus aber noch niemals beobachtet worden ist. Dieser Einwand besagt aber nur wenig. Denn im Stoffwechsel kann der Wasserstoff durch Oxydation verschwinden, er kann auch andere Substanzen, die im Stoffwechsel entstehen, reduzieren.

---

[1]) Vgl. C. Wehmer, Centralbl. f. Physiol. 8, (1894) 38. P. Mazé-A. Perrier, Jahresber. f. Tierchem. **34**, (1904) 961.

Die Berechtigung des Einwands zeigt am besten folgende Beobachtung von E. Weinland[1]): digeriert man den Brei der zerriebenen Puppen von Calliphora bei Luftabschluß, so entstehen — beiläufig bemerkt auf Kosten ätherlöslicher Substanzen (Fettsäuren?) — Kohlensäure und Wasserstoff, bei Zutritt von Sauerstoff aber nur Kohlensäure.

Man könnte ferner sagen, daß Ameisensäure und Essigsäure im Stoffwechsel entstehen, sei unwahrscheinlich, da diese Säuren, von außen eingeführt, im Organismus mehr oder weniger unvollkommen verbrennen. Dagegen könnte man auch hier erwidern, es sei etwas anderes, ob ein Stoff in eine Zelle von außen hineintritt oder ob er in der Zelle entsteht zusammen mit anderen Stoffen, die mit ihm zu reagieren vermögen.

Eine Ähnlichkeit zwischen der Vergärung der Milchsäure durch Spaltpilze, speziell der Buttersäuregärung, und der Zersetzung im Organismus besteht darin, daß bei beiden keine Bildung von Methan erfolgt. Wenn Spuren von Methan in der Exspirationsluft gefunden wurden, so rührten diese von einer Sumpfgasgärung im Darm her. Ein Teil des im Darm gebildeten Methans kann zusammen mit Wasserstoff resorbiert werden und verläßt den Organismus in den Lungen, zugleich ein Beweis dafür, daß beide Gase im Organismus unverbrennbar sind.[2])

Wir können in der Tat, ohne mit bisher bekannten Tatsachen in Widerspruch zu geraten, annehmen, daß die Kohlehydrate möglicherweise in ähnlicher Weise im Organismus zersetzt und weiter umgewandelt werden, wie dies durch Spaltpilze geschieht. Ja, wir haben sogar eine Beobachtung, die wir als positiven Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung anführen können. Hält man Askariden aus dem Darm des Schweins in einer sauerstofffreien Atmosphäre, so leben sie trotz Fehlens von Sauerstoff und bilden Kohlensäure, während sich gleichzeitig der Kohlehydratbestand ihres Körpers vermindert. Hierbei tritt in der Flüssigkeit, in der sich die Würmer befinden, offenbar als Nebenprodukt der Kohlehydratzersetzung Valeriansäure auf[3]). Die Zersetzung der Kohlehydrate erfolgt also hier im Stoffwechsel der Askariden ähnlich wie bei einer Spaltpilzgärung.

6. Entsteht im Körper der Tiere oder Pflanzen Alkohol?

Mit demselben Rechte, mit dem wir eine Ähnlichkeit annehmen zwischen der Zersetzung der Kohlehydrate durch Spaltpilze und der Zersetzung im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel könnten wir auch eine solche annehmen zwischen der Wirkung der Hefepilze und den Stoffwechselvorgängen. Sieht man von den ersten Phasen des Gärungsprozesses ab, so würde es sich hier wesentlich um die Frage

---

1) Zeitschr. f. Biol. **48**, 87 (1906).
2) B. Tacke, Jahresber. f. Tierchem. **14** (1884), 387.
3) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **42**, 55 (1901).

handeln: entsteht in den Tier- und Pflanzenzellen bei der Zersetzung der Kohlehydrate Alkohol?

Eine Reihe von Botanikern[1]) nehmen dies in der Tat an — und kein geringerer als Pasteur hat mit einer solchen Möglichkeit gerechnet. In Früchten, die in einem sauerstofffreien Raume aufbewahrt wurden — Birnen, Äpfeln, Weintrauben —, bildete sich Alkohol und Kohlensäure —, ebenso sollte in Samen (Erbsen), die unter Wasser keimen, Alkohol und Kohlensäure in demselben Verhältnis wie bei der Hefegärung entstehen. Ähnliche Beobachtungen machte Stoklasa an Zuckerrüben, die er unter Wasser in einer Wasserstoffatmosphäre hielt. Selbstverständlich suchte Stoklasa, ebenso wie andere Forscher vor ihm, die Mitwirkung von Mikroorganismen auszuschließen. Auch einen Preßsaft stellte Stoklasa aus Zuckerrüben her, in dem sich — angeblich ohne Mitwirkung von Mikroorganismen — Alkohol und Kohlensäure bildete, wenn auch in geringerer Menge als in der Rübe selbst. Der Schluß, den er aus seinen Versuchen zieht, ist ein sehr allgemeiner. Die anaërobe Atmung verschiedener Pflanzenorgane sei eine alkoholische Gärung. Auch aus tierischen Organen stellte er[2]) Preßsäfte her, die er mit Alkohol und Äther fällte. Er erhielt Pulver, die in einer Glykoselösung angeblich sofort eine alkoholische Gärung erzeugten.[3]) An der Zuverlässigkeit der Angaben von Stoklasa müssen Zweifel auftauchen, wenn man sieht, daß andere Forscher sie nicht bestätigen können. J. Arnheim und A. Rosenbaum[4]) beobachteten im Laboratorium von E. Salkowski wohl eine Zuckerzerstörung durch Preßsäfte tierischer Organe und „Organpulver“[5]), besonders durch solche vom Pankreas, es bildete sich Kohlensäure, aber niemals gelang der Alkoholnachweis in den bakterienfreien Versuchen, er gelang leicht, sobald Bakterien zur Entwickelung kamen.

Weitere Versuche müssen zeigen, was an den erwähnten Versuchen der Botaniker, besonders auch denen von Stoklasa richtig ist[6]). Denn daß ihnen eine große prinzipielle Bedeutung zukommt, ist unverkennbar, selbst für den Fall, daß der Zerfall von Zucker in Alkohol und Kohlensäure nur unter ganz bestimmten Bedingungen des Stoffwechsels eintreten sollte.

Daß Alkohole in Pflanzen auch beim normalen Stoffwechsel entstehen, zeigt uns das weitverbreitete Vorkommen von Estern[7]). Da diese Ester aber die verschiedenen Alkohole enthalten, wird man, vorausgesetzt, daß es sich um Abbauprodukte von Kohlehydraten handelt, weniger an eine Entstehung denken, die der alkoholischen Gärung entspricht, als an eine solche, die der Zersetzung durch die Spaltpilze analog ist. Diese Alkohole können aber auch aus Amidosäuren, also Abbauprodukte des Eiweißes entstehen (s. Kap. 22).

---

1) Czapek, Biochemie der Pflanzen, Jena 1905, I, 330.
2) Vgl. auch M. Herzog, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 103 (1902).
3) Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 311 (1904).
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 210 (1903).
5) Vgl. auch O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 401 (1904).
6) Vgl. P. Portier, Annales de l'Inst. Pasteur **18**, 633.
7) H. Gutzeit, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **177**, 344.

In tierischen Organen finden sich, nach G. Landsberg sehr geringe Mengen von Alkohol[1]). Die Möglichkeit, daß sie beim Stoffwechsel durch einen der alkoholischen Gärung ähnlichen Vorgang aus dem Traubenzucker entstehen, liegt im allgemeinen soweit außerhalb des Anschauungskreises der Physiologen, daß Landsberg es vorzieht, anzunehmen, jene kleinen Mengen von Alkoholen seien im Darmkanal aus Kohlehydraten durch Bakterien- oder Hefegärung (?) entstanden und durch Resorption in die Organe gelangt.

Gegen eine Entstehung größerer Mengen von Alkohol im Stoffwechsel spricht auch mancherlei. Der Alkohol ist ein Zellgift, das den Stoffwechsel leicht in ungünstiger Weise beeinflussen kann. Nur bei bestimmter Art der Ernährung und nicht zu großen Gaben wirkt er als Nahrungsstoff. Dann kann sogar die bei seiner Verbrennung entstehende Wärme dem Organismus zugute kommen und hierdurch fett- und selbst eiweißsparend wirken. Er ist auch nicht so leicht und vollkommen verbrennbar wie der Traubenzucker. 5—10 % der eingeführten Menge können durch den Harn, ein kleinerer Teil wohl auch durch die Lungen ausgeschieden werden[2]). Im Harn erscheint er z. T. frei, z. T. an Glykuronsäure gepaart[3]). Aber die Möglichkeit, daß ein Teil des Traubenzuckers im Organismus in Äthylalkohol und Kohlensäure zerfällt, kann nicht geleugnet werden. Die Mengen, die selbst bei der unmittelbaren Einführung in den Organismus verbrannt werden, sind nicht ganz unbedeutend.

Die Frage, wie der von außen eingeführte Alkohol im Organismus verbrennt, ist bisher nicht mit Sicherheit zu beantworten[4]). Selbst nach Eingabe größerer Mengen treten keine Säuren, die sich aus ihm gebildet haben könnten, in den Harn über.

Die Oxydation greift vermutlich an der Methylgruppe an, so daß Glykolsäure entsteht, von der wir bereits erwähnt haben, daß sie im Organismus vollständig verbrennt.

Methylalkohol[4]), der sich durch seine Wirkung sehr wesentlich vom Äthylalkohol unterscheidet, wird ebenso wie Methylazetat, Methylamin und Formaldehyd zum Teil als Ameisensäure ausgeschieden.

7. Die Mitwirkung stickstoffhaltiger Substanzen beim Abbau des Traubenzuckers im Organismus.

Wenn man sich auf Grund von Betrachtungen, wie wir sie in den vorhergehenden Abschnitten anstellten, eine Vorstellung über die Art der Zuckerverbrennung im Organismus zu machen sucht, so hat man sich nicht nur zu vergegenwärtigen, daß günstigsten Falles,

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 505 (1904). Vgl. auch A. Rajewsky, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **11**, 122 (1875). J. C. Tresh, Jahresber. f. Tierchem. **8**, 190.

2) Geppert, Arch. f. experim. Pathol. **22**, 367 (1887). F. Strassmann. Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 315 (1901). C. v. Noorden, Jahresber. f. Tierchem. **21** (1892), 355. J. Munk, Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin 1879, S. 163, etc.

3) O. Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. **46**, 141 (1901).

4) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **31**, 281 (1893).

wie wiederholt betont wurde, die Verbrennung auf einem der angedeuteten Wege erfolgen kann, sondern daß uns fast vollkommen eine Einsicht fehlt in die Mittel, die dem Organismus für die vorausgesetzten Spaltungen und Oxydationen zur Verfügung stehen.

Die Oxydationen liefern Wärme. Die Bedeutung, welche der Zucker für den Organismus besitzt, ist aber nicht nur die eines Wärmespenders. Zucker kann zwar seinem kalorischen Inhalt entsprechend als Wärmebildner an Stelle von Fett, Fett auch unter Umständen an Stelle von Kohlehydraten treten. Für bestimmte Zwecke sind jedoch die Kohlehydrate nicht durch Fett zu ersetzen. Wie weit dies im einzelnen geht, wissen wir; nur ist es eine bekannte Tatsache, daß man unter Umständen durch Kohlehydrate, die man der Nahrung zusetzt, einen Eiweißansatz erzielen kann, während dies unter gleichen Bedingungen durch Fett nicht möglich ist.

Schon dies weist auf eine Beziehung, die im Stoffwechsel zwischen Eiweißkörpern, also stickstoffhaltigen Substanzen und Kohlehydraten besteht. Auf eine solche weist auch die von F. Hofmeister[1]) gemachte Beobachtung, daß ein Hund im Hunger weniger Traubenzucker verbrennt, als wenn er mit Fleisch gefüttert wird. Auch bei der Hefe hängt das Gärvermögen von dem Ernährungszustande ab.

Wir werden uns also vorzustellen haben, daß der Zucker und seine Spaltungsprodukte nicht direkt durch Sauerstoff verbrennen, der von irgendwelchen Zellbestandteilen aktiviert worden ist. Wir haben vielmehr damit zu rechnen, daß der Traubenzucker und gewisse seiner Spaltungsprodukte mit den Eiweißstoffen und deren Spaltungsprodukten reagieren und Verbindungen bilden, die im Stoffwechsel der Zelle weitere Umwandlungen erfahren.

Daß der Zucker vermöge seiner Aldehydgruppe zu derartigen Reaktionen befähigt ist, kann keinem Zweifel unterliegen. Wie andere Aldehyde verbindet er sich mit Ammoniak und Ammoniakderivaten. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß er unter gewissen Bedingungen auch mit den in Eiweißkörpern enthaltenen Amidogruppen reagiert. So würden Körper entstehen — in den einen Organen diese, in den anderen jene —, die in eigenartiger Weise weiter umgewandelt werden.

Es sei bei dieser Gelegenheit auf das interessante Verfahren Wohls zum Abbau der Zucker[2]) hingewiesen.

Löst man Traubenzucker in wasserfreier alkoholischer Hydroxylaminlösung, so entsteht das Oxim

$$CH_2(OH)(CHOH)_4CHO + NH_2OH = CH_2(OH)(CHOH)_4CH:NOH.$$

Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid, Eingießen der azetylierten Verbindung in Wasser und Zusatz von Natronlauge bildet sich das Pentazetylglykonsäurenitril.

$$CH_2(OH)[CH(OH)]_4CH:NOH + 3(C_2H_3O)_2O =$$
$$CH_2(OC_2H_3O).[CH(OC_2H_3O)]_4C:N + C_2H_3O\cdot OH + H_2O$$

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. **26**, 355 (1890).
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 730 (1893).

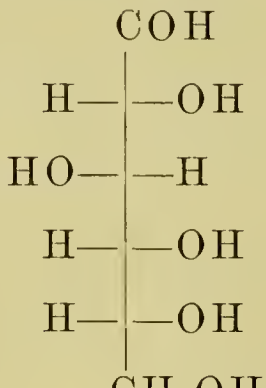
Kocht man dieses mit ammoniakalischer Silberlösung, so werden durch die Alkaliwirkung die Azetylgruppen und das Nitril als Blausäure abgespalten — letztere scheidet sich als AgCN ab — und es entsteht die Azetamidverbindung einer Pentose

$$CH_2OH[CHOH]_3CH(NHC_2H_3O_2)_2.$$

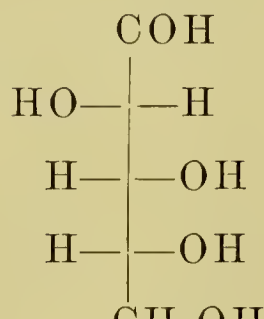
Aus dieser wird durch Spaltung mit Säure die Pentose gewonnen, bei Anwendung von Traubenzucker als Ausgangsmaterial die d-Arabinose. Abgekürzt läßt sich der Vorgang ausdrücken durch die zwei Gleichungen

$$CH_2(OH)\cdot[CHOH]_4CH:N(OH) = CH_2(OH)\cdot(CHOH)_4CN + H_2O$$
$$CH_2(OH)(CHOH)_3CHOH\cdot CN = CH_2(OH)(CHOH)_3CHO + HCN$$

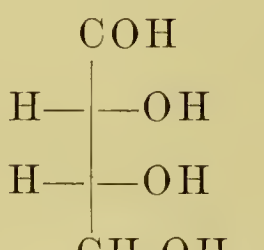
Es entsteht aus einem Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen ein solcher mit fünf Kohlenstoffatomen. Wendet man das Verfahren auf eine Pentose an, so entsteht eine Tetrose usw.



d-Glykose



d-Arabinose



d-Erythrose

Die Verbindung mit dem Hydroxylamin vermittelt also den Abbau des Zuckers, und ähnliches könnte im Organismus durch Verbindung des Zuckers mit anderen stickstoffhaltigen Substanzen geschehen. Auch die schon früher einmal kurz erwähnte Bildung des Imidazols aus Traubenzucker in ammoniakalischer Lösung zeigt uns, wie Spaltungsprodukte des Traubenzuckers in den Stickstoff-Stoffwechsel hineingezogen werden können. Daraus würde aber wohl weiter folgen, daß die Wege, auf denen der Traubenzucker in seine Endprodukte Kohlensäure und Wasser übergeführt wird, außerordentlich mannigfache sein können, vielleicht so mannigfache, wie die Leistungen der verschiedenen Zellgruppen in den verschiedenen Organen der lebenden Organismen.

14. Kapitel.

Bildung von Fett aus Kohlehydraten und Bildung von Kohlehydraten aus Fett.

Bildung von Fett aus Kohlehydraten.

Wir haben in einem früheren Kapitel (S. 80) die Tatsache besprochen, daß sowohl im pflanzlichen wie im tierischen Organismus Fett aus Kohlehydraten entsteht. Traubenzucker und Lävulose können das Material liefern, aus dem sich Glyzeride der Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure bilden.

Von Hanriot[1]) ist unter der Annahme, daß das Fett ein Oleostearopalmitin ist, der Vorgang durch folgende summarische Gleichung ausgedrückt worden

$$13\,C_6H_{12}O_6 = C_{55}H_{104}O_6 + 23\,CO_2 + 26\,H_2O.$$

Es würde hiernach im Organismus unabhängig von dem mit der Atmung aufgenommenen Sauerstoff Kohlensäure entstehen. Da auch die so gebildete Kohlensäure durch die Lunge ausgeschieden wird, so wird, wenn eine Umwandlung von Kohlehydraten in Fetten im Organismus eintritt, das Verhältnis zwischen dem Volumen der eingeatmeten Kohlensäure und dem des eingeatmeten Sauerstoffs — der respiratorische Koeffizient (s. S. 159) — zugunsten der Kohlensäure verschoben. In der Norm etwa 0,73, nähert es sich 1,0 und kann selbst größer als 1,0 werden. So hohe respiratorische Koeffizienten wurden tatsächlich von Hanriot und später von Pflüger beim Mästen der Gänse mit Kohlehydraten beobachtet.

Auch bei Pflanzen kann man die Bildung von Fett aus Kohlehydraten mittelst des respiratorischen Koeffizienten verfolgen. Oliven z. B. nehmen zu einer Zeit, wo sich in ihnen Mannit bildet, mehr Sauerstoff auf als sie Kohlensäure abgeben, sie speichern ihn gewissermaßen im Mannit; bildet sich dann aus dem Mannit Öl, so ändert sich das Verhältnis, der respiratorische Koeffizient wird größer als 1,0[2]).

Im einzelnen läßt sich die Umwandlung von Fett in Kohlehydraten nicht verfolgen.

---

[1]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **114**, 371 (1892).
[2]) C. Gerber, Chem. Centralbl. 1897, II, 1152; 1898, I, 62.

Von dem Gedanken ausgehend, daß das Fett, welches sich im Körper eines Hundes oder einer Gans unter dem Einfluß der Kohlehydratfütterung ablagert, vielleicht Zwischenprodukte enthielte, welche auf die Bildung von Fett aus Kohlehydraten hinweisen könnten, untersuchte W. Lummert unter Mitwirkung von F. Röhmann[1]) solches Fett näher, aber ohne Erfolg. Das aus Kohlehydraten gebildete Fett unterscheidet sich nicht von anderem Fett, es besteht ebenfalls nur aus den bekannten Triglyzeriden.

Die Bildung der höheren Fettsäuren aus den Hexosen ist jedenfalls ein verwickelter biologischer Vorgang.

Das Molekül der Ölsäure, die wir zugleich als Muttersubstanz der Stearinsäure, vielleicht auch der Palmitinsäure betrachten können (s. S. 44), besteht aus zwei durch eine Doppelbindung vereinigten Ketten, von denen jede neun Kohlenstoffatomen enthält, also aus einem und einem halben Molekül Traubenzucker entstanden sein kann[2]).

Entstände Palmitinsäure auch direkt, d. h. nicht über Ölsäure, so wären zu ihrem Aufbau zwei sechsgliedrige Ketten erforderlich und eine viergliedrige, wie sie durch gewisse Oxydationen aus Dextrose und Lävulose erhalten werden kann (s. S. 167).

Bei der Bildung der Fettsäuren zerfällt also in einer gewissen Anzahl der Zuckermoleküle die Kohlenstoffkette in zwei Spaltstücke, von denen sich eine Anzahl mit anderen, nicht gespaltenen Ketten vereinigt. Gleichzeitig werden die Hydroxylgruppen des Zuckers und seiner Spaltungsprodukte reduziert. Ein endständiges Kohlenstoffatom wird ferner zur Karboxylgruppe oxydiert.

Man kann hierbei auf die Ähnlichkeit hinweisen, welche besteht zwischen dieser Bildung von Fett aus Kohlehydraten im Stoffwechsel und den Spaltpilzgärungen. Auch bei letzteren entstehen durch Reduktion Fettsäuren, meist allerdings niedrige, flüchtige Fettsäuren. Aber es finden sich doch auch gelegentlich höhere Fettsäuren, wenn auch in sehr geringen Mengen, welche durch Kondensationsvorgänge entstanden sind (s. S. 176).

Diese Ähnlichkeit ist aber doch nur eine beschränkte. Es ist wohl kaum anzunehmen, daß die Zertrümmerung des Kohlehydratmoleküls bei der Fettbildung soweit geht, wie bei den Spaltpilzgärungen.

Die Bildung des im Fett enthaltenen Glyzerins aus Traubenzucker kann durch Spaltung eines Moleküls der Hexose erfolgen (Reduktion von Glyzerinaldehyd? s. S. 170).

Für die Synthese des Fettes aus Fettsäuren und Glyzerin haben wir ein Beispiel in der Bildung von Fett in der Darmschleimhaut bei der Resorption von Fettsäuren.

Entstehen so die Fette nur aus Gruppen von sechs und drei Kohlenstoffatomen, vielleicht auch unter Zuhilfenahme einer Kette

---

1) Arch. f. d. ges. Physiol. **71**, 176 (1898).

2) Vgl. E. Fischer, Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Berlin 1894.

von vier Kohlenstoffatomen, so wird es sehr unwahrscheinlich, daß Fett aus anderen Zuckerarten als Dextrose und Lävulose entstehen kann. Eine solche ist auch bisher noch nie beobachtet worden.

Nicht entschieden ist die Frage, ob alle Zellen des Tierkörpers oder nur bestimmte Organe die Fähigkeit besitzen, aus Kohlehydraten Fett zu bilden.

Bildung von Kohlehydraten aus Fett.

Für den Chemiker ebenso merkwürdig wie für den Physiologen sind die Angaben, nach denen sich sowohl im pflanzlichen wie tierischen Organismus nicht nur Fett aus Kohlehydraten, sondern auch Kohlehydrate aus Fett bilden sollen.

In erster Reihe sind es die Botaniker und unter ihnen die angesehensten Forscher, welche die Bildung von Kohlehydraten aus Fett mit großer Bestimmtheit behaupten. „Es tritt in allen ölhaltigen Samen während der Keimung vorübergehend Zucker und Stärke auf, oft in großen Massen sich anhäufend, bis sie endlich am Ende der Keimung verschwinden; in dem Grade, wie sie entstehen, mindert sich das ursprünglich vorhandene Fett, in dem Grade, wie sie wieder verschwinden, mehrt sich der Zellstoff der Zellhäute . . . . Die transitorische Stärkebildung in den wachsenden Geweben selbst ist eine ungemein verbreitete Erscheinung, gleichgültig, ob die Reservestoffbehälter mit Fett, Inulin, Zucker, Stärke oder Zellstoff gefüllt waren . . . .“ [1]) Diese wesentlich auf mikroskopischen Beobachtungen beruhenden Angaben haben weitere Stützen durch chemische Untersuchungen erhalten.

Es ließ sich auch auf analytischem Wege nachweisen, daß beim Keimen ölreicher Samen mit der Abnahme von Fett eine Zunahme von Kohlehydraten einhergeht. Als Beispiel diene die folgende Versuchsreihe [2]) mit Keimlingen vom Hanf.

Die bei 45° getrockneten Keimlinge wurden mit Äther extrahiert, dann wurde im Wasserextrakt durch Titrieren mit Fehlingscher Lösung das Reduktionsvermögen vor und nach dem Erwärmen mit Salzsäure bestimmt und hieraus der Wert für „Zucker“ bezw. „Kohlehydrate“ berechnet.

Länge der Wurzeln cm	Trockensubstanz g	Öl		„Zucker“		„Kohlehydrate“	
0,0	6,976	2,113	30 %	0,190	2,7 %	0,260	3,8 %
0,8	5,917	1,830	30 „	0,100	1,6 „	0,115	1,9 „
2,0	2,997	0,734	24 „	0,195	6,5 „	0,205	6,8 „
2,5	3,345	0,594	17 „	0,455	13,6 „	0,435	13,0 „
3,0	2,762	0,397	14 „	0,390	14,1 „	0,360	13,0 „

[1]) J. Sachs, Botanik 1874, 679.

[2]) Leclerc du Sablon, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **119**, 610 (1894); vgl. ferner P. Mazé, Chem. Centralbl. 1902, I, 597. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **134**, 309. Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900), 641. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **130**, 424. L. Maquenne, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **127**, 625 (1898).

Die Menge des Fettes nimmt also mit der Keimung unzweifelhaft ab und ebenso nimmt die Menge der löslichen Kohlehydrate zu. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß letztere aus ersteren entstanden sind. Wir werden später sehen, daß die Samen Hemizellulosen enthalten, welche bei der Keimung durch Enzyme in lösliche reduzierende Kohlehydrate übergehen [1]). Bevor der Schluß erlaubt ist, daß Kohlehydrate aus Fett entstehen, müßte also erst der Beweis erbracht werden, daß die neben dem Fett vorhandenen Bestandteile der Samen nicht an der Bildung der löslichen Kohlehydrate beteiligt waren.

Noch viel weniger genügend sind die Beweise, die für eine Bildung von Kohlehydraten aus Fett im Tierkörper angeführt worden sind. Einer Nachprüfung wert sind die Angaben, nach welchen beim Diabetes mellitus des Menschen [2]) und beim Phlorrhizindiabetes des Hundes [3]) die Menge des Zuckers unter Umständen so groß werden soll, daß ihre Abstammung sich nicht durch Zersetzung von Eiweiß erklären oder von den Kohlehydraten des Körpers selbst und der Nahrung herleiten lasse. Es soll ferner eine Bildung von Glykogen aus Fett in Seidenraupen während der Metamorphose stattfinden [4]), sowie in der Leber des Murmeltieres während des Winterschlafes [5]). Nach E. Külz [6]) und Luchsinger ist aber das Glykogen am Ende des Winterschlafes nur Restglykogen.

Allen diesen Angaben gegenüber können wir uns auf den Standpunkt Berthelots [7]) stellen, der sagt: Sans doute a priori tout est possible. Mais avant d'admettre la réalité d'une réaction qui change les acides gras de la graisse en sucre, les chimistes sont autorisés à en réclamer la démonstration.

---

1) Vgl. O. v. Fürth, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 437.

2) J. Seegen, Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 121 (1886). J. Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 542 (1898). Kritik v. E. Abderhalden-P. Rona. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 303 (1904).

3) E. Rosenqvist, Chem. Centralbl. 1899, II, 451. Hartogh und O. Schumm, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 11 (1901).

4) E. Couvreur, Centralbl. f. Physiol. **10** (1896), 70. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1895, p. 796.

5) R. Dubois, Centralbl. f. Physiol. **10** (1896), 72. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1895, 830.

6) Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 74 (1881). S. auch E. Weinland-M. Riel, Zeitschr. f. Biolog. **31**, 37 (1907).

7) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **127**, 491 (1898).

15. Kapitel.

Glykoside. Glykuronsäure. Gepaarte Glykuronsäuren.

Glykoside.

In den verschiedenen Pflanzenteilen, in Samen und Wurzeln, aber auch in Blättern und Rinde finden sich weit verbreitet Stoffe, „Glykoside“, die unter dem Einfluß von Säuren (nicht Alkalien) oder Enzymen leicht in einen Zucker und andere Stoffe mannigfacher Art zerfallen. Der Zucker ist wohl meist Traubenzucker. Aber auch Rhamnose und Galaktose sind statt seiner und auch neben ihm gefunden worden. Die Stoffe, mit denen der Zucker verbunden ist, sind Aldehyde, Alkohole und Säuren der verschiedensten chemischen Gruppen. Sie bilden zum Teil das Material für die Herstellung wichtiger Stoffe der Technik und von Arzneien. Die Blätter von Indigofera tinctoria und Isatis tinctoria enthalten das Indikan, aus dem durch einen Gärungsprozeß der Indigo gewonnen wird, die Wurzel des Krapps enthält neben anderen Glykosiden die Ruberythrinsäure, welche Alizarin liefert, die Blätter des Fingerhuts liefern die heilkräftigen Digitalispräparate. Die Weidenrinde enthält das Salizin, die Wurzel von Obstbäumen das Phlorrhizin, die Wurzeln der Spiraeaarten das Gaultherin, der Senf das Myrosin usf.

Am bekanntesten ist das Glykosid der bitteren Mandeln, das Amygdalin. Seine Darstellung ist einfach. Die zerkleinerten und durch Auspressen entölten bitteren Mandeln werden mit Alkohol extrahiert. Der Alkohol wird eingeengt und mit Äther versetzt. Der hierbei ausfallende Niederschlag wird abgepreßt, mit Äther gewaschen und aus heißem Alkohol kristallisiert.

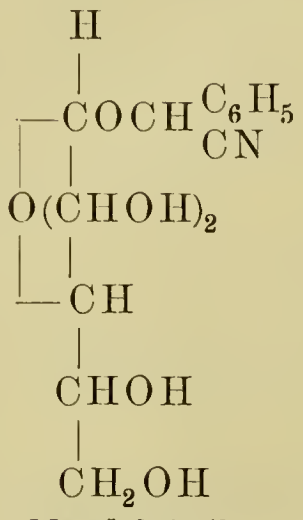
Durch ein Enzym — das Emulsin —, welches sich neben dem Amygdalin, aber von ihm räumlich getrennt in den bitteren Mandeln befindet, wird es in Benzaldehyd, Blausäure und Traubenzucker gespalten

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + 2H_2O = \underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5CHO} + \underset{\text{Blausäure}}{HCN} + \underset{\text{Traubenzucker}}{2C_6H_{12}O_6}$$

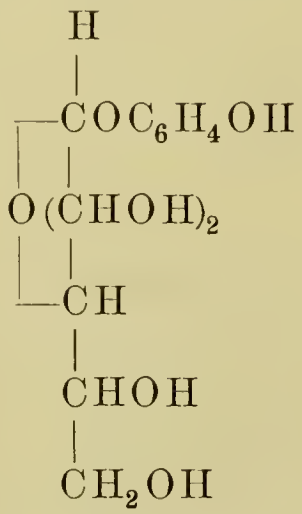
Läßt man auf das Amygdalin den wässerigen Extrakt von Brauereihefe einwirken, so wird nur ein Molekül Traubenzucker abgespalten, es entsteht das Mandelnitrilglykosid $C_{14}H_{17}O_6N$ [1]).

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1508 (1895).

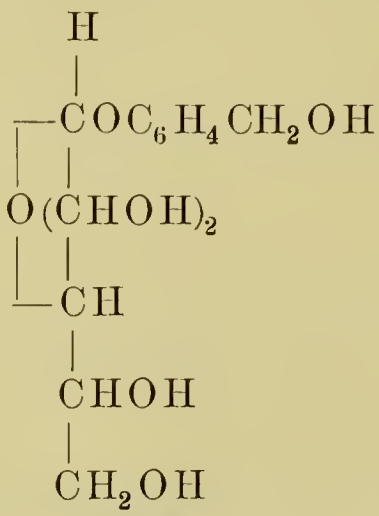
Benzaldehyd und Blausäure sind in ihm, ebenso wie im Amygdalin als Cyanhydrin (s. S. 129) $C_6H_5CH(OH)CN$ enthalten. Die Vereinigung mit dem Traubenzuckermolekül erfolgt hier wie bei anderen Glykosiden durch die Hydroxylgruppe des aromatischen Paarlings in der durch die folgenden Formeln angedeuteten Weise.



Mandelnitril-glykosid



Arbutin



Salizin

Zum Verständnis dieser Formeln sei folgendes bemerkt. Wir haben dem Traubenzucker bisher die Formel eines Aldehyds gegeben, in welchem fünf Hydroxylgruppen enthalten sind:

$$CH_2OH(CHOH)_4CHO.$$

Die Aldehyde zeigen aber auch die Eigenschaft so zu reagieren, als ob sie an dem endständigen Kohlenstoffatom statt eines Sauerstoffatoms zwei Hydroxylgruppen enthielten. Sie bilden mit Alkoholen die Azetale.

CCl_3CHO	$CCl_3CH(OH)_2$	$CCl_3CH(OC_2H_5)_2$
Chloral	Chloralhydrat	Trichlorazetal

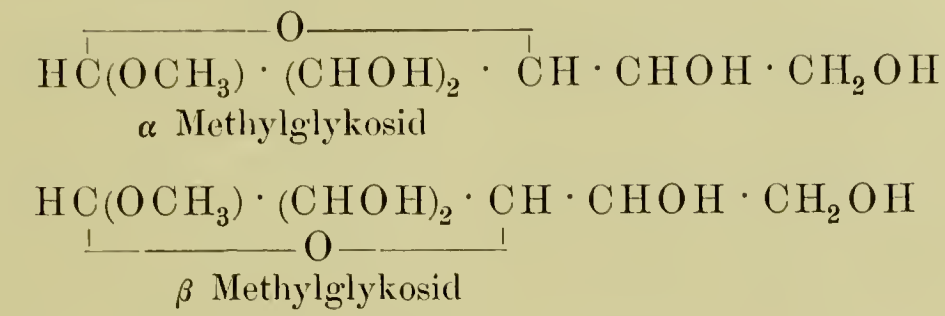
Zur Bildung von Azetalen genügt es, daß man den Aldehyd zusammen mit dem Alkohol bei Gegenwart von 1% Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt[1]).

Ähnlich reagiert auch der Traubenzucker, nur kann auch eine seiner Hydroxylgruppen mit der Hydroxylgruppe des γ-Kohlenstoffatoms unter Austritt von Wasser ein inneres Anhydrid bildeu, so daß nur eine Hydroxylgruppe zur Ätherbildung verfügbar bleibt. Erwärmt man den Traubenzucker mit der 5fachen Menge Methylalkohol, welcher nur 0,25% Salzsäure enthält, 50 Stunden auf 100° C, so entsteht neben Glykosedimethylazetal „ein Halbazetal", das Methylglykosid[2]). Nach dieser Methode lassen sich nicht nur verschiedene Alkohole und Ketone mit dem Traubenzucker verkuppeln, es lassen sich — auch nach anderen Methoden — den Glykosiden entsprechende Galaktoside, Mannoside und Fruktoside darstellen[3]).

---

1) E. Fischer-G. Gieter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 3053 (1898).
2) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1145 (1895).
3) E. Fischer und E. Frankland Armstrong, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3144, 3153 (1902).

Bei der Glykosidbildung wird das endständige Kohlenstoffatom des Traubenzuckers, an welches der betreffende Alkoholrest tritt, asymmetrisch. Von dem Methylglykosid, und dementsprechend von jedem anderen Glykosid, existiert außer der razemischen Form noch eine d- und l-Form.



Das α-Methylglykosid dreht rechts, das β-Methylglykosid links.

Da in den Glykosiden die Aldehydgruppe des Traubenzuckers verschwunden ist, reduzieren sie nicht unmittelbar. Wenn sie es beim Erwärmen mit Fehlingscher Lösung tun, so müssen wir annehmen, daß durch das Alkali eine Spaltung eingetreten ist. Sie geben auch keine Phenylhydrazinverbindungen. Gegen Oxydationsmittel sind sie widerstandsfähiger als der Zucker.

An den Glykosiden zeigte Emil Fischer zuerst die Bedeutung, welche die Konfiguration einer Verbindung für die Wirkung der Enzyme besitzt[1]). Vom wässerigen Auszug des Saccharomyzes cerevisiae Typus Frohberg wird das α-Methyl d-Glykosid gespalten, das β-Methyl-d-glykosid nicht, ebensowenig das α-Methyl-l-Glykosid, umgekehrt spaltet das Emulsin nur das β-Methylglykosid, aber nicht das α-Methylglykosid. Das Hefeferment ist ferner ohne Wirkung auf Salizin, Coniferin, Phlorrhizin und Phenylglykosid, spaltet aber, wie bereits erwähnt, aus dem Amygdalin ein Molekül Traubenzucker ab. Weitere Beispiele für diese „Spezifität der Fermentwirkungen“ werden wir bei den Disacchariden kennen lernen.

Die Wirkung der löslichen Hefenenzyme und des Emulsins ist also in ähnlicher Weise von dem sterischen Bau der Moleküle abhängig wie die der Zymase (s. S. 149). Zur Erklärung nimmt E. Fischer auch hier an, daß eine bestimmte Beziehung zwischen dem Bau des spaltenden Agens und der zu spaltenden Verbindung bestehen muß, um ersterem die für die Wirkung nötige Annäherung an letzteres zu gestatten. Er braucht hier das berühmt gewordene „Bild, daß Enzym und Glukosid wie Schloß und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausüben zu können“.

Diese Spezifität der Enzyme[2]) hat für das Leben der Zelle die größte Bedeutung. Ein durch ein Enzym spaltbarer Stoff kann in der Zelle liegen, umspült von einer Lösung, welche verschiedene Enzyme enthält. Andere Stoffe werden angegriffen, er selbst ver-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2985 (1894). E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1429 (1895), s. auch H. Herissey, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **121**, 693 (1895). Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1896, p. 640.

[2]) Vgl. E. Bourquelot-Ducleaux, Jahresber. f. Tierchem. **23** (1893), 643.

ändert sich nicht. Erst wenn sein ihm eigenes Enzym hinzutritt oder er selbst an den Ort des Enzyms gelangt, wird er gespalten.

Der Zucker des Glykosids bildet so in der Pflanzenzelle einen Reservestoff, der erst unter bestimmten Bedingungen verwertbar wird. Der hierbei abgespaltene Paarling kann sich mit neuen Zuckermolekülen verbinden, vielleicht unter dem Einfluß desselben Enzyms, welches die Spaltung bewirkte (s. u.). Er kann aber auch anderen Zwecken, im besonderen dem Schutz der Pflanze dienen. Ein Wurm, der die glykosidhaltige Wurzel einer Pflanze benagt, zerstört die Gewebe. Das Glykosid gerät unter die Wirkung des Enzyms, es wird gespalten. Neben dem Zucker entsteht ein für den Wurm tödlicher oder vielleicht auch nur unangenehmer Stoff, der ihm den weiteren Angriff auf die Pflanze verleidet. Von Tieren werden Glykoside, soweit man bisher weiß, nicht gebildet.

In den Darm eingeführte Glykoside — Amygdalin, Salizin Arbutin [1]), Methlylglykosid [2]) — können zum Teil unverändert resorbiert und durch den Harn wieder ausgeschieden werden. Ein Teil wird durch die Bakterien des Darmkanals gespalten; ein kleinerer Teil aber auch in den Geweben. Spritzt man einem Tiere z. B. Salizin unter die Haut, so zeigt die Zunahme der Ätherschwefelsäuren im Harn, sowie die Ausscheidung von Salizylsäure, daß eine Spaltung des Salizins stattgefunden hat

$$\underset{\text{Salizin}}{C_6H_{11}O_6 \cdot C_6H_4CH_2OH} + H_2O = \underset{\text{Dextrose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Saligenin}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix}}.$$

$$\underset{\text{Saligenin}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix}} + HSO_4H = \underset{\text{Saligeninschwefelsäure}}{C_6H_4\begin{matrix}SO_4H\\CH_2OH\end{matrix}} + H_2O$$

$$\underset{\text{Saligenin}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix}} + O_2 = \underset{\text{Salizylsäure}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\COOH\end{matrix}} + H_2O$$

Die Fähigkeit Salizin, Phlorrhizin und andere Glykoside zu spalten, besitzen auch die Extrakte der Leber und Niere, besonders von Pflanzenfressern (Kaninchen, Pferd), während die der Hunde und der Katze entweder gar keine oder nur eine sehr schwache Wirkung zeigen [3]).

---

[1]) H. Grisson, Inaug.-Diss. Rostocker Jahresber. f. Tierchem. **17** (1887), 91.

[2]) C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 451 (1899). H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 444 (1905). A. Münch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 493 (1900). S. Lang, Zeitschr. f. klin. Med. **55** (1904).

[3]) H. Grisson a. a. O. F. Charlier, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **53**, 494 (1901). E. Gérard, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **53**, 99 (1901). M. Gonnermann, Arch. f. d. ges. Physiol. **113**, 168 (1906). C. Schmidt, Charakter d. epid. Cholera. Leipzig-München 1850. H. Hildebrandt, Virchows Archiv **113** 5, (1893). F. Falck, Virchows Archiv **84**, 119 (1881), **99**, 168 (1885).

Glykuronsäure.

Als Oxydationsprodukte der Zucker, in denen noch die unveränderte Zahl der Kohlenstoffatome erhalten waren, hatten wir erwähnt die den Aldehyden entsprechenden Monokarbonsäuren und Dikarbonsäuren. Es gibt aber noch eine weitere Reihe von Verbindungen, die wir uns durch Oxydation aus dem Zucker entstanden denken können, nämlich Säuren, die an dem der Karboxylgruppe entgegengesetzte Ende statt der Alkoholgruppe die Aldehydgruppe haben, also gewissermaßen Zwischenprodukte zwischen den Monokarbonsäuren und den Dikarbonsäuren sind. Die einfachste derartige Säure ist die Glyoxylsäure (s. Kap. 37, 3).

CH_2OH	CH_2OH	CHO	COOH
|	|	|	|
CHO	COOH	COOH	COOH
Glykolaldehyd	Glykolsäure	Glyoxylsäure	Oxalsäure

Unter den Säuren der Zuckerreihe hat bisher nur die sich von der d-Glykose ableitende Glykuronsäure ein Interesse und zwar eine sehr erhebliches, da sich nach Eingabe einer großen Reihe verschiedener Stoffe gepaarte Verbindungen von ihr im Tierkörper bilden und mit dem Harn zur Ausscheidung gelangen.

COH	COOH	COOH
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
HO—|—H	HO—|—H	HO—|—H
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
CH_2OH	CH_2OH	COOH
d-Glykose	d-Glykonsäure	d-Zuckersäure

CHO	CH_2OH	CH_2OH
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
HO—|—H	OH—|—H	HO—|—H
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
H—|—OH	H—|—OH	H—|—OH
COOH	COOH	CHO
d-Glykuronsäure	d-Gulonsäure	d-Gulose

Die **d-Glykuronsäure**, $C_6H_{10}O_7$, entsteht durch Reduktion aus der Zuckersäure [1]) und geht bei weiterer Reduktion in d-Gulonsäure über.

---

[1]) E. Fischer-Piloty, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 522.

Zur Darstellung[1]) dient das Indischgelb (Jaune indien, Purre), ein gelber Farbstoff; es ist dies das Magnesiumsalz der Euxanthinsäure, das aus dem Harn von Kamelen gewonnen wird.

Die Euxanthinsäure ist eine gepaarte Glykuronsäure, die beim Kochen mit Säuren in Euxanthon (s. Kap. 33, 5) und Glykuronsaure zerfällt.

$$\underset{\text{Euxanthinsäure}}{C_{19}H_{18}O_{11}} = \underset{\text{Euxanthon}}{C_{13}H_8O_4} + \underset{\text{Glykuronsäure}}{C_6H_{10}O_7}$$

Die Glykuronsäure ist in Wasser löslich, geht aber beim Eindampfen in ihr Lakton über. Von ihren Salzen mit anorganischer Basis dient das Bleisalz (Fällung mit basisch essigsaurem Blei) und das Barytsalz (Fällung mit überschüssigem Barytwasser) zur Abscheidung der Glykuronsäure; das Barytsalz färbt sich allmählich zitronengelb. Von den Salzen mit organischer Basis ist das leicht kristallisierende Cinchoninsalz beachtenswert und zur Trennung der Glykuronsäure von den Zuckern geeignet.

Das Lakton der Glykuronsäure kristallisiert aus alkoholhaltigem Essigäther in weißen Tafeln, Schmp. 175°. $[\alpha]_D + 19{,}4$[2]). Es bildet ein Oxim, Hydrazone, ein Semikarbazon[3]) und ein charakteristisches Thiosemikarbazon[4]).

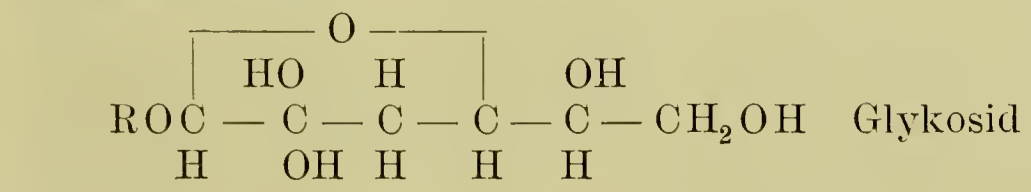
Glykuronthiosemikarbazon $CO(CHOH)_2CHCH(OH)CH{:}NNHCSNH_2$
$\quad\quad\quad

Zum Nachweis kann die Verbindung mit p-Bromphenylhydrazin benutzt werden. Sie zeichnet sich durch ihren hohen Schmelzpunkt (236° C) und ihre starke Linksdrehung aus: 0,2 g in 4,0 ccm Pyridin und 6 ccm Alkohol gelöst, drehen im 1 dcm-Rohr $-7^0\,25'$, von den Osazonen der Zucker ist die Bromphenylhydrazinverbindung der Glykuronsäure durch ihre schwere Löslichkeit leicht zu trennen.

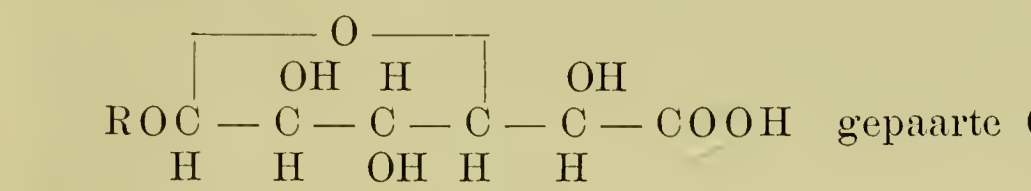
Sichere, allgemeine Methoden zur Bestimmung der Glykuronsäure sind noch nicht vorhanden[1]).

Gepaarte Glykuronsäuren.

Die Glykuronsäure bildet mit gewissen Körpern, die eine Hydroxylgruppe enthalten, ätherartige Verbindungen, welche in ihrer Struktur den Glykosiden entsprechen und wie diese als Halbazetale aufzufassen sind.

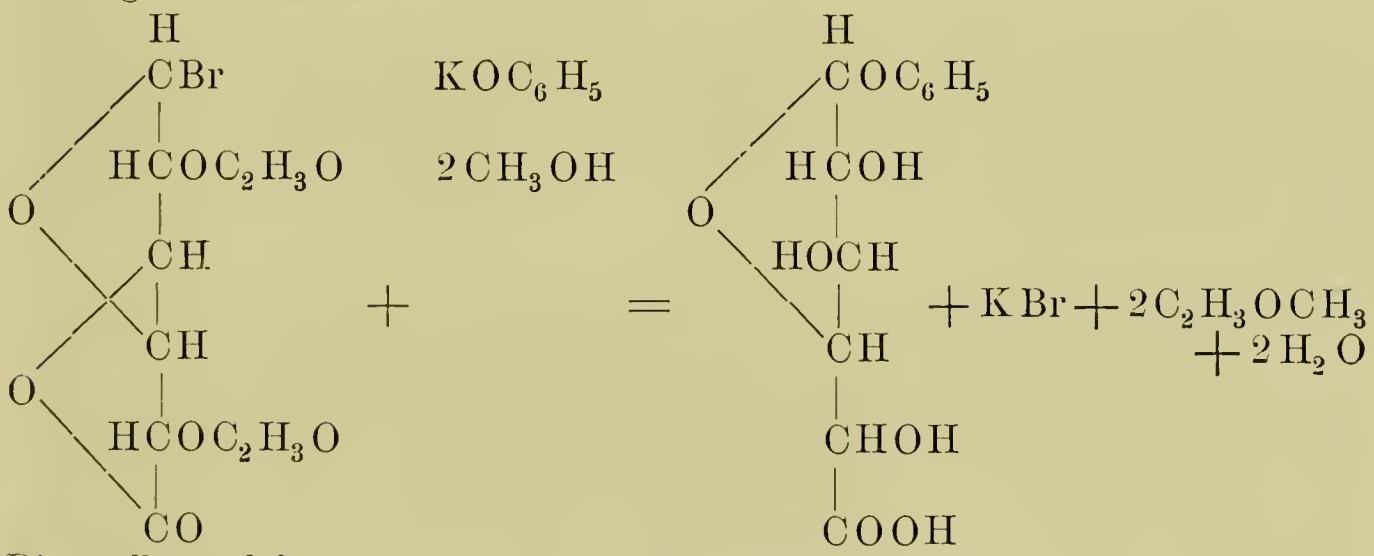


Glykosid



gepaarte Glykuronsäure

Synthetisch werden sie in folgender Weise gewonnen. Durch Einwirkung von Azetylbromid auf Glykuronsäurelakton stellt man das Diazetylbromglykuronsäurelakton dar und läßt auf dieses das Alkoholat, z. B. Phenol und Kaliummethylat in methylalkoholischer Lösung einwirken.



Diazetylbromglykuronsäurelakton

Phenolglykuronsäure

In entsprechender Weise wurde die Euxanthinsäure und eine ihr isomere Isoeuxanthinsäure dargestellt.

---

[1]) Vgl. C. Neuberg u. W. Neimann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 127 (1905). D. Naidus, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 103 (1904). B. Tollens, Jahresber. f. Tierchem. **25**, 48 (1896). Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 388 (1905). K. U. Lefèvre u. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 4513 (1907).

Die Glykosidnatur dieser Verbindungen zeigt sich unter anderem darin, daß sie der Wirkung der glykosidspaltenden Enzyme zugänglich sind. Phenolglykuronsäure und Euxanthinsäure werden langsam von Emulsin und Kefirlaktase gespalten. Da diese Enzyme nur β-Glykoside (s. S. 189) angreifen, kann man schließen, daß diese gepaarten Glykuronsäuren auch der β-Reihe angehören. Andere gepaarte Glykuronsäuren werden durch Invertin gespalten, gehören also der α-Reihe an.

Aber nicht alle gepaarten Glykuronsäuren scheinen den Paarling in Glykosidbindung zu enthalten. Denn einige der Säuren scheinen direkt zu reduzieren, wie die Urochloralsäure. Das deutet vielleicht auf ein Freisein der Aldehydgruppe in der gepaarten Glykuronsäure hin.

Die gepaarten Glykuronsäuren und ihre Alkaliverbindungen sind meist in Wasser leicht löslich. Die Kaliumsalze scheiden sich aus Alkoholextrakten der Harne nach Eingabe der betreffenden Verbindungen und entsprechender Vorbehandlung des Harns zuweilen kristallinisch ab und können auf diese Weise gewonnen werden [1]). Zur Abscheidung dienen ferner die schwer löslichen basischen Barytsalze und Bleisalze, aus denen durch vorsichtige Zerlegung mit Schwefelwasserstoff bezw. Schwefelsäure die Säure in Freiheit gesetzt wird. Auch durch Ausschütteln mit einem Gemisch von Alkoholäther lassen sich aus dem angesäuerten Alkoholextrakte des Harns etwa vorhandene gepaarte Glykuronsäuren gewinnen [2]).

Die Alkaloidsalze der gepaarten Glykuronsäuren zeichnen sich durch ihr Kristallisationsvermögen aus.

Die gepaarten Glykuronsäuren drehen links, beim Kochen mit Säuren werden sie gespalten in Glykuronsäure und den betreffenden Alkohol.

Gepaarte Glykuronsäuren finden sich normalerweise in geringer Menge im Harn und auch im Blut [3]). Jeder Harn zeigt eine geringe Linksdrehung und ein gewisses Reduktionsvermögen [4]), welches mehr oder weniger auf der Anwesenheit dieser Substanzen beruht. Der Harn gibt ferner eine Reaktion mit Phlorogluzin und Salzsäure, die Orzin-Reaktion tritt aber erst ein, nachdem der Harn einige Minuten mit 1 %iger Schwefelsäure gekocht worden ist.

Die Glykuronsäure des normalen Harns ist zum größeren Teil an Phenol, zum kleineren an Indoxyl und Skatoxyl gebunden. Ihre Menge kann zunehmen, wenn infolge gesteigerter Darmfäulnis mehr Indol und Skatol als für gewöhnlich im Darme gebildet wird [5]).

Die gepaarten Glykuronsäuren des Harns hätten aber wohl kaum die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt und die Feststellung ihrer Natur wäre auch wohl kaum gelungen, wenn man nicht die

---

1) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 452 (1902). Arch. f. experim. Path. **45**, 110 (1900).
2) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 247 (1890).
3) P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 518 (1901).
4) Vergl. Hilding Lavesson, Biochem. Zeitschr. **4**, 40 (1907).
5) P. Mayer und C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 256 (1900).

Beobachtung gemacht hätte, daß linksdrehende Substanzen, die nach dem Kochen mit Säuren starke Reduktion zeigen und nicht gärungsfähig sind, nach der Eingabe gewisser Arzneimittel — Chloral und Kampfer — im Harn in großen Mengen erscheinen. Chloral CCl_3CHO wurde im Harn als Urochloralsäure ausgeschieden[1]). Diese Säure zerfiel beim Kochen in Trichloräthylalkohol CCl_3CH_2OH und Glykuronsäure. Nach Eingabe von Kampfer $C_{10}H_{16}O$ enthielt der Harn Kampferglykuronsäure[2]), aus der sich beim Kochen mit Säuren Kampferol $C_{10}H_{15}O \cdot OH$ und Glykuronsäure bildeten. Derjenige Körper, der mit der Glykuronsäure gepaart war, war also in beiden Fällen ein Alkohol. In dem einen Fall war dieser Alkohol durch Reduktion im Körper entstanden — aus Chloral hatte sich Trichloräthylalkohol gebildet, — in dem anderen durch Oxydation — aus Kampfer entstand Kampferol.

Man hat nun in der Folgezeit eine große Reihe den verschiedensten chemischen Gruppen angehörige Körper kennen gelernt, welche sich bei ihrem Durchgange durch den Organismus mit Glykuronsäure paaren: Alkohole und Stoffe, die durch Oxydation oder Reduktion in Alkohole übergehen. Hierbei ergab sich für die bisher untersuchten Körper der Fettreihe folgendes:

Von den primären Alkoholen der Fettreihe[3]) paart sich der Methylalkohol nicht mit Glykuronsäure. Äthylalkohol, n-Butylalkohol, Isobutylalkohol, Isobutylkarbinol, linksdrehender und inaktiver Amylalkohol paaren sich beim Hund und Kaninchen nach Eingabe per os oder subkutaner Einspritzung nur in geringem Umfang mit Glykuronsäure. Auch nach Verabreichung von Äthylalkohol wurden nur Spuren von Glykuronsäure ausgeschieden.

Sekundäre Alkohole und zwar: Isopropylalkohol $CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_3$, Methylpropylkarbinol $CH_3 \cdot CHOH \cdot C_3H_7$ und Methylhexylkarbinol $CH_3 \cdot CHOH \cdot C_6H_{13}$ zeigten eine stärkere Neigung zur Glykuronsäurepaarung.

Tertiäre Alkohole: Tertiärer Butylalkohol $(CH_3)_3 : C(OH)$, tertiärer Amylalkohol $(CH_3)_2(C_2H_5) \cdot C(OH)$ und Pinakon $(CH_3)_2 : C(OH) \cdot C(OH) : (CH_3)_2$ paaren sich mit Glykuronsäure im Körper des Kaninchens, nicht in dem des Hundes[4]).

Die Konfiguration scheint nicht ohne Einfluß auf die Paarung zu sein. Es paaren sich zwar dieselben Verbindungen (Kampfer, Borneol), ob sie rechts oder links drehen. Auch beim Methyl-, Äthyl-, Propylkarbinol zeigte sich kein Einfluß der Stereoisomerie auf die Paarung, die eingeführte razemische Verbindung wurde nicht gespalten[5]). Nach Eingabe von i-Kampfer wurde aber überwiegend l-Kampferolglykuronsäure ausgeschieden[6]).

---

1) v. Mering-Musculus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 662. Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 480 (1882).
2) Schmiedeberg-Hans Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 422 (1879).
3) Otto Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. **46**, 133 (1901).
4) Thierfelder u. v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 511 (1885).
5) A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **2**, 319 (1907).
6) P. Mayer, Biochem. Zeitschr. **9**, 439 (1908).

Von Aldehyden sind hier zu erwähnen Chloral, Butylchloral, Bromal, welche z. T. quantitativ als Glykuronsäuren ausgeschieden werden. Aus Chloral entsteht hierbei, wie bereits erwähnt, Trichloräthylalkohol, und ebenso entstehen aus den anderen Aldehyden die entsprechenden Alkohole. Wir haben hier also ein sicheres Beispiel dafür, daß der tierische Organismus Aldehyde zu reduzieren vermag (vgl. S. 161). Versuche mit einigen anderen Aldehyden der Fettreihe — O. Neubauer prüfte Isobutylaldehyd, Isovaleraldehyd, Oenanthol — gaben, besonders wegen der Giftigkeit dieser Aldehyde, keine sicheren Resultate. Der Formaldehyd wird zu Ameisensäure oxydiert[1]).

Die aliphatischen Ketone — untersucht wurden eine große Reihe verschiedener Verbindungen — werden besonders beim Kaninchen, weniger beim Hunde in mehr oder weniger großem Umfange reduziert und als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden. Dies zeigte zuerst E. Sundvik[2]) am Dichlorazeton, welches wegen seiner Giftigkeit als Natriumbisulfitverbindung Hunden subkutan injiziert wurde und mit großer Wahrscheinlichkeit als Dichlorisopropylglykuronsäure zur Ausscheidung gelangte. Bei den kohlenstoffreicheren Körpern erfährt diese Umwandlung ein größerer Teil der eingeführten Menge als bei den kohlenstoffärmeren. Soweit diese Reduktion und Paarung nicht eintritt, werden die eingeführten Ketone unverändert ausgeschieden oder verbrannt. Hierbei wird nach Versuchen von Schwarz[3]) von den niedrigeren Ketonen ein größerer Teil unverändert ausgeschieden als von den höheren, von Azeton mehr, als von Methyläthylketon und Methylpropylketon, von diesen mehr, als von Diäthylketon. Die Methylgruppen setzen der Oxydationskraft des Organismus einen größeren Widerstand entgegen, als ihre höheren Homologen, ähnlich, wie auch von den Alkoholen der Methylalkohol im Organismus der am schwersten verbrennbare ist[4]).

Im übrigen können auch umgekehrt sekundäre Alkohole zu Ketonen oxydiert werden, wie dies von Albertoni für den Isopropylalkohol angegeben worden ist.

Diketone — Azetylazeton $CH_3 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_3$ — verhalten sich wie die Ketone.

Nach Eingabe von Azetessigester $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COO(C_2H_5)$ scheint der Harn Isopropylglykuronsäure zu enthalten.

Interessant ist auch, daß ungesättigte Kohlenwasserstoffe der Fettreihe unter Anlagerung von Wasser zu sekundären und tertiären Alkoholen werden und sich mit Glykuronsäure paaren. Nach Eingabe von Trimethyläthylen $(CH_3)_2C = CH \cdot CH_3$ und noch mehr nach Eingabe von Oktylen $C_7H_{14} : CH_2$ enthielt der Harn der Kaninchen gepaarte Glykuronsäuren.

Da der normale Harn nur sehr geringe Mengen von gepaarten Glykuronsäuren enthält — im wesentlichen Phenolglykuronsäure —

---

1) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. Bd. **31**, 281 (1893).
2) E. Sundvik, Jahresber. f. Tierchem. **16**, 76 (1886).
3) Arch. f. experim. Pathol. **40**, 168 (1898).
4) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **31**, 281 (1893).

so läßt sich — mit einem gewissen Vorbehalt — aus obiger Beobachtung auch der Schluß ziehen, daß die erwähnten Alkohole und Ketone im normalen tierischen Stoffwechsel nicht in größerer Menge als intermediäre Produkte auftreten (O. Neubauer).

Die Bildung der gepaarten Glykuronsäuren soll nach Embden möglicherweise in der Leber erfolgen[1]), erfolgt aber anscheinend auch in anderen Organen; ja es scheinen sogar die verschiedenen Glykuronsäuren in verschiedenen Organen gebildet zu werden. So könnte man es wenigstens erklären, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Glykuronsäuresynthese nach Eingabe von Chloral, Amylalkohol und Euxanthin durch Diamine gehemmt wird, die Bildung von Phenolglykuronsäure nicht. Eine Einwirkung des Diamins auf die eingeführte Substanz ist nicht die Ursache dieses Unterschieds[2]). Die Fähigkeit, gepaarte Glykuronsäuren zu bilden, ist im Organismus des Pflanzenfressers größer als beim Fleischfresser (vgl. Ätherschwefelsäuren Kap. 31).

Die Leber enthält auch ein Enzym, welches gepaarte Glykuronsäuren spaltet. Der Chloroformextrakt einer Hundeleber spaltete Mentholglykuronsäure (F. Röhmann).

Fragen wir nun weiter: Woher stammt die Glykuronsäure des Harns, die sich hier nach Einführung aller der verschiedenen Stoffe findet? so wird man selbstverständlich zuerst an die Kohlehydrate der Nahrung oder die im Organismus aufgespeicherten Kohlehydrate (Glykogen) denken. Darauf weist die nahe chemische Beziehung zwischen Traubenzucker und Glykuronsäure hin. Es spricht hierfür auch die von P. Mayer[3]) gemachte Beobachtung, daß von einem hungernden Kaninchen nach Eingabe von Kampfer weniger Kampferglykuronsäure ausgeschieden wird als von einem gefütterten und daß beim hungernden Kaninchen die Ausscheidung zunimmt, sobald das Kaninchen mit dem Kampfer auch Traubenzucker erhält. Auch die Beobachtungen von H. Hildebrandt[4]), daß Basen vom Typus des Thymotinpiperidins, die als gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden werden, weniger giftig wirken, wenn die Tiere vorher Traubenzucker, Rohrzucker oder Maltose erhalten haben, spricht für jene Annahme.

Daneben ist es aber auch sehr wohl möglich, daß die Glykuronsäure von gewissen kohlehydratbildenden Gruppen des Eiweißes herstammt.

Den Vorgang der Paarung kann man sich in doppelter Weise vorstellen. Von dem Traubenzucker nahmen wir früher an, daß er im Organismus über Glykonsäure, weiter über Zuckersäure der völligen Oxydation zugeführt werden kann. Hierbei könnte als Zwischenprodukt Glykuronsäure entstehen. Es erscheint demnach gar nicht unmöglich, daß sich, wie O. Schmiedeberg annahm, die gepaarten Glykuronsäuren durch Zusammentreten des betreffenden

---

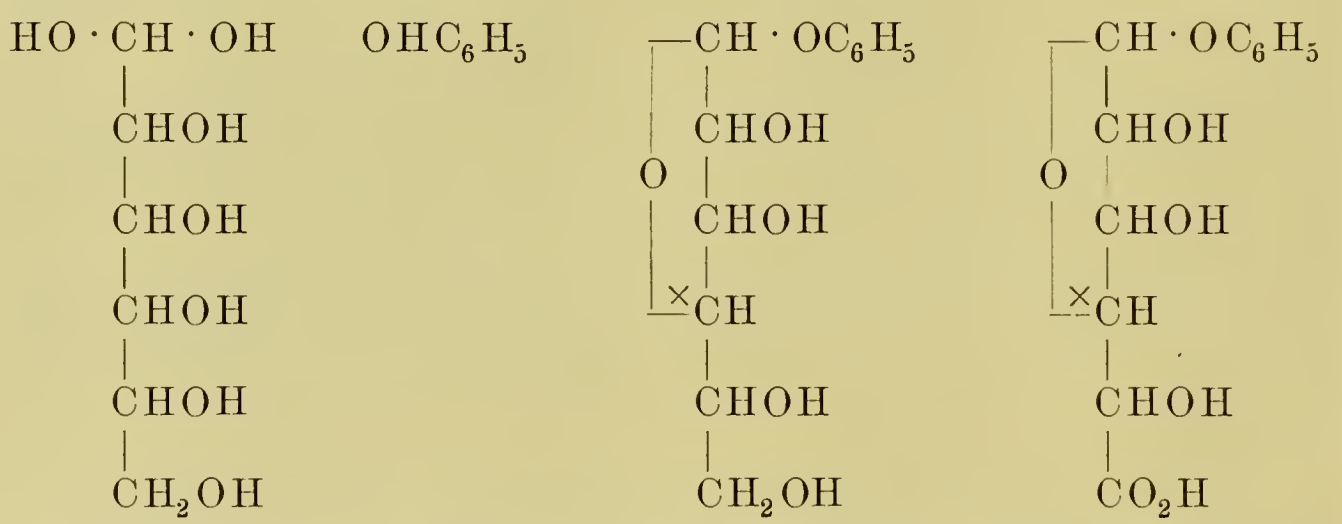
1) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 591 (1902).
2) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 107 (1898).
3) Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 68, 1902.
4) Arch. f. experim. Pathol. **44**, 278 (1900).

Alkohols mit der Aldehydgruppe der Glykuronsäure bilden. Hiergegen läßt sich nur anführen, daß bisher noch nie freie Glykuronsäure als Produkt des tierischen Stoffwechsels beobachtet wurde.

Wäre nach dieser Vorstellung die Glykuronsäure ein Zwischenprodukt bei der Oxydation des Traubenzuckers, so wäre es leicht verständlich, wenn die Ausscheidung von Glykuronsäure im Harn zunähme in Fällen, wo die Möglichkeit einer verminderten Oxydationskraft des Organismus vorhanden zu sein scheint. Nach P. Mayer soll unvollkommene Oxydation tatsächlich die Ursache dafür sein, daß bei dyspnoischen Zuständen und Fieber z. T. gleichzeitig mit Zucker auch die Menge der gepaarten Glykuronsäuren zunimmt. Das Auftreten von Zucker ist aber in diesen Fällen nicht notwendig die Folge einer Herabsetzung der Oxydationskraft des Organismus und die Bildung der gepaarten Glykuronsäuren kann sich durch die Bildung paarfähiger Stoffe erklären, wenn diese auch nicht Phenol oder Indoxyl sind.

Eine andere Hypothese ist aber zuerst von E. Sundvik[1]), später von E. Fischer und Piloty[2]) ausgesprochen worden. „Die betreffenden Alkohole anhydrisieren sich, wie Hammarsten in dem Referat über die Arbeit von Sundvik schreibt, „mit Zucker zu glykosidartigen Verbindungen, aus welchen endlich durch Oxydation die Glykuronsäureverbindungen hervorgehen".

Der Vorgang würde also z. B. in folgender Weise auszudrücken sein:



Traubenzucker Phenol Phenolglykosid Phenolglykuronsäure

Aus Traubenzucker und Phenol bildet sich ein Glykosid, das zur Glykuronsäure oxydiert wird. Im Stoffwechsel des Tieres ist eine solche Oxydation möglich, in den Pflanzenzellen, in denen sich Glykoside finden, vielleicht nur die Paarung, aber nicht die Oxydation.

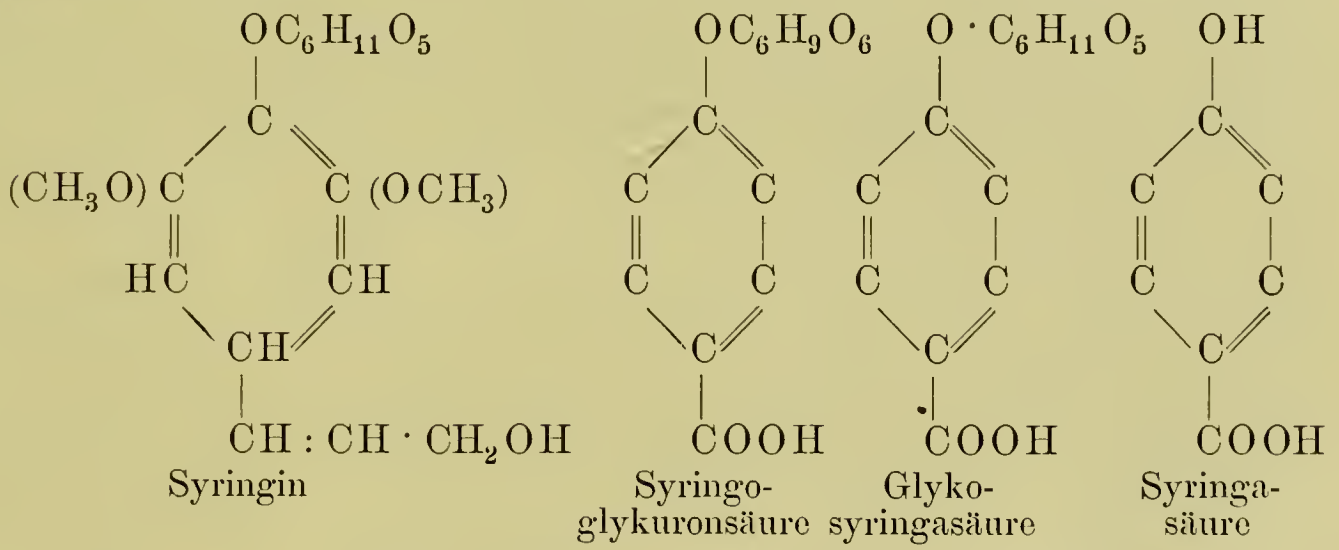
Ist das Glykosid zur gepaarten Glykuronsäure oxydiert, so ist eine weitere Oxydation des Zuckerrestes unmöglich, vermutlich, weil das C× bezeichnete Kohlenstoffatom in der aus der Formel ersichtlichen Weise „besetzt" ist, eine Annahme, die in Übereinstimmung

---

1) Jahresber. f. Tierchem. **16**, 77 (1886).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 522 (1891).

mit der früher (S. 166) entwickelten Anschauung über den Abbau des Traubenzuckers steht.

Um dieser Hypothese eine Stütze zu geben, hat man Glykoside verfüttert[1]), in der Hoffnung, daß sie oxydiert und als gepaarte Glykuronsäuren im Harn erscheinen würden. Die Versuche scheitern aber daran, daß die Glykoside, soweit sie nicht unverändert durch die Nieren ausgeschieden werden, sowohl im Darmkanal wie in den Körpergeweben gespalten werden. Beobachtet man eine Ausscheidung von Glykuronsäure nach Eingabe eines Glykosids, so würde dies für obige Hypothese nur beweisend sein für den Fall, daß das Glykosid nicht gespalten werden kann. Denn wenn eine Spaltung möglich ist, so kann der Paarling, der im Organismus entsteht, in derselben Weise zur Bildung von gepaarter Glykuronsäure führen wie der von außen eingeführte, also auch nach der Hypothese, die zu widerlegen ist. Dieser Einwand gilt z. B. gegenüber von Versuchen mit Phenylglykosid[2]), weniger vielleicht (!) von dem folgenden[3]): Nach subkutaner Einspritzung von Syringin ließ sich im Harn des Kaninchens neben Syringasäure und Glykosyringasäure Syringoglykuronsäure nachweisen.



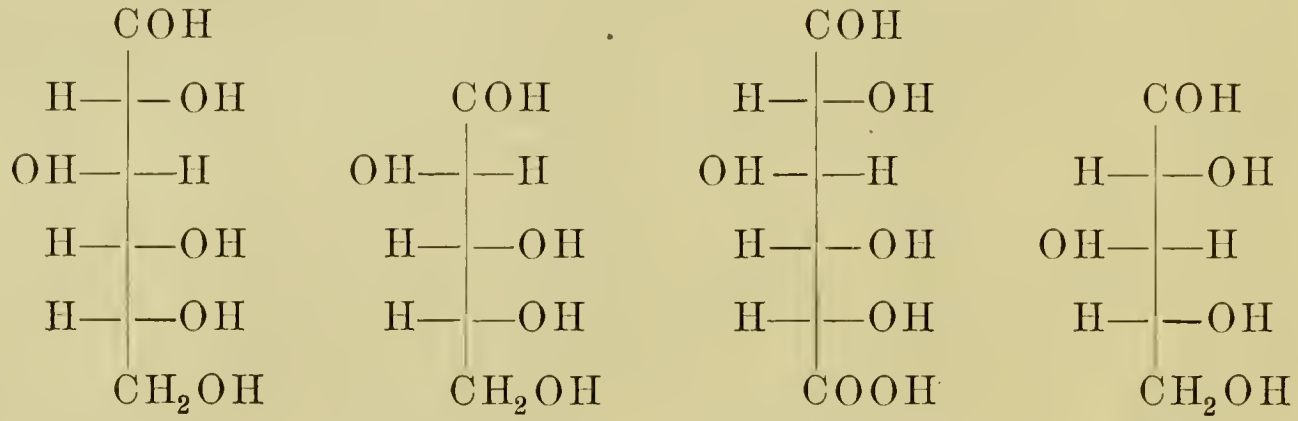
Der Versuch mag zugleich als ein Beispiel dafür dienen, wie verschiedenartig die Umwandlungen sind, die ein Glykosid im Körper auch nach subkutaner Einspritzung erleiden kann. Es wird gespalten, der Zucker verbrannt, der aromatische Paarling (Syringenin) wird an der Seitenkette oxydiert. Nicht ausgeschlossen ist, daß dieser sich wieder mit Glykuronsäure paart. Nehmen wir aber, entsprechend der Sundvik-Fischerschen Hypothese an, daß dies nicht geschieht, so kann, ohne daß Spaltung eintritt, die Seitenkette des Paarlings oxydiert werden, während der Glykoserest unangegriffen bleibt; es kann aber auch der letztere gleichzeitig die Oxydation zum Glykuronsäurerest erfahren.

Noch wegen einer anderen Beziehung hat die Glykuronsäure ein Interesse gewonnen. Wir haben oben erwähnt, daß l-Xylose ein Spaltungsprodukt gewisser Nukleinsäuren ist. Es machte nun die

---

[1]) Vgl. C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 449 (1899).
[2]) A. Falck, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 114.
[3]) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **7**, 447 (1906).

größten Schwierigkeiten, sich die Entstehung dieses Zuckers zu erklären. Auf chemischem Wege hatte man durch Oxydation aus dem Traubenzucker eine Pentose erhalten (S. 164), aber es war d-Arabinose. Nun haben aber E. Salkowski und Neuberg[1]) gefunden, daß durch die Wirkung von Fäulnisbakterien aus Glykuronsäure l-Xylose entsteht.



Es wird ähnlich, wie wir dies schon an einer Reihe anderer Beispiele kennen gelernt haben, durch die Bakterien eine der Karboxylgruppen abgespalten. Jene Schwierigkeit ist also bis zu einem gewissen Grade beseitigt; denn wenn Bakterien eine derartige Zersetzung bewirken können, so ist es immerhin möglich, daß sie auch im tierischen und pflanzlichen Organismus vor sich gehen kann.

Bei der Bildung der Xylose bleibt aber die Gärung der Glykuronsäure nicht stehen. Die Glykuronsäure zerfällt sehr bald vollständig unter Bildung von Kohlensäure, Wasserstoff und Grubengas. Thierfelder[2]), der vor E. Salkowski und Neuberg diese Beobachtungen machte, nahm an, daß aus der Glykuronsäure zuerst Kohlensäure, Essigsäure und Milchsäure sich bildet und daß dann die Milchsäure in Essigsäure, Kohlensäure und Wasserstoff, die Essigsäure in Kohlensäure und Grubengas zerfällt (s. S. 174). Berechtigt ist diese Annahme insofern, als nach Salkowskis Beobachtung die Pentosen eine Milchsäuregärung zeigen können. Wir haben hier also einen biologischen Abbau der Glykuronsäure, der zugleich eine weitere Möglichkeit für den Abbau des Traubenzuckers im Organismus einschließt.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 261 (1902).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 284 (1889).

16. Kapitel.

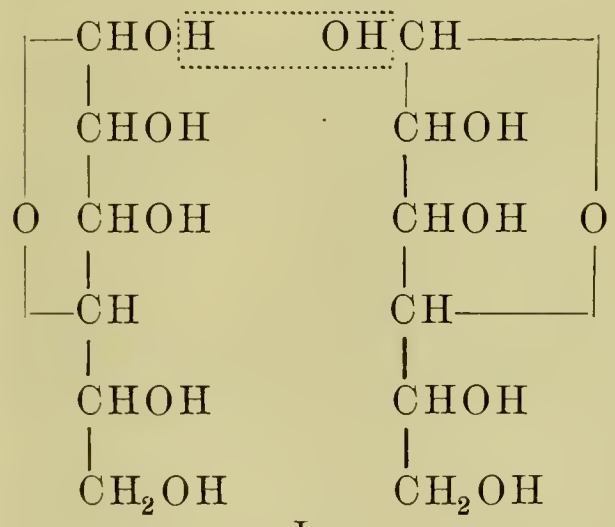
Disaccharide. 1. Nicht reduzierende Disaccharide. 2. Reduzierende Disaccharide.

Kristallisierende Polysaccharide.

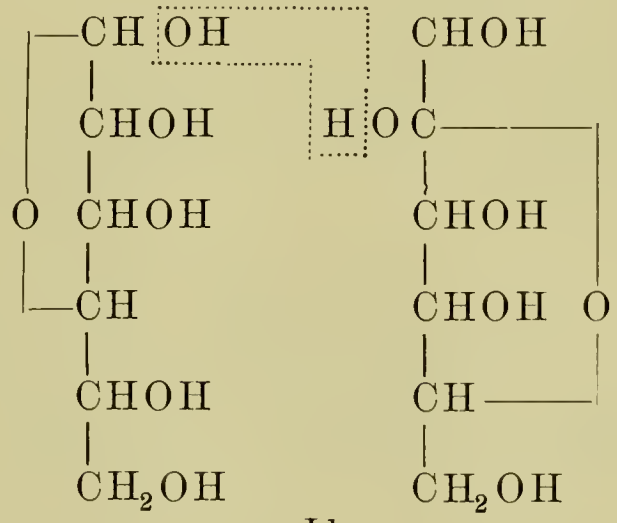
Disaccharide $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Wenn wir uns in einem Glykosid als Alkoholradikal den Rest eines zweiten Monosaccharids denken, so erhalten wir Verbindungen, welche man gemeiniglich als Zucker bezeichnet, aber zum Unterschied von den einfachen Zuckerarten als Disaccharide.

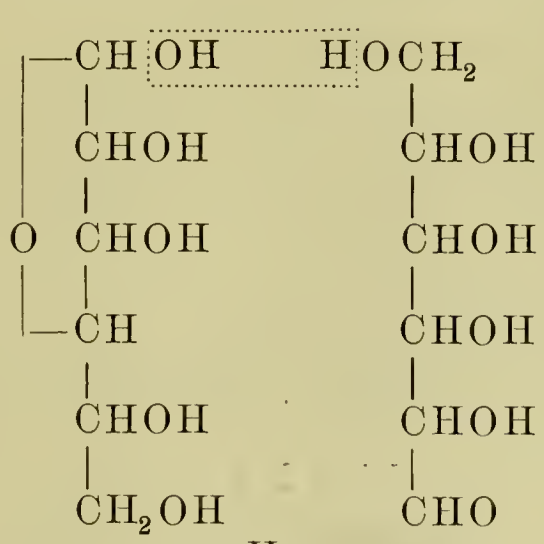
Die Verbindung beider Zuckerradikale kann in verschiedener Weise erfolgen.



Ia



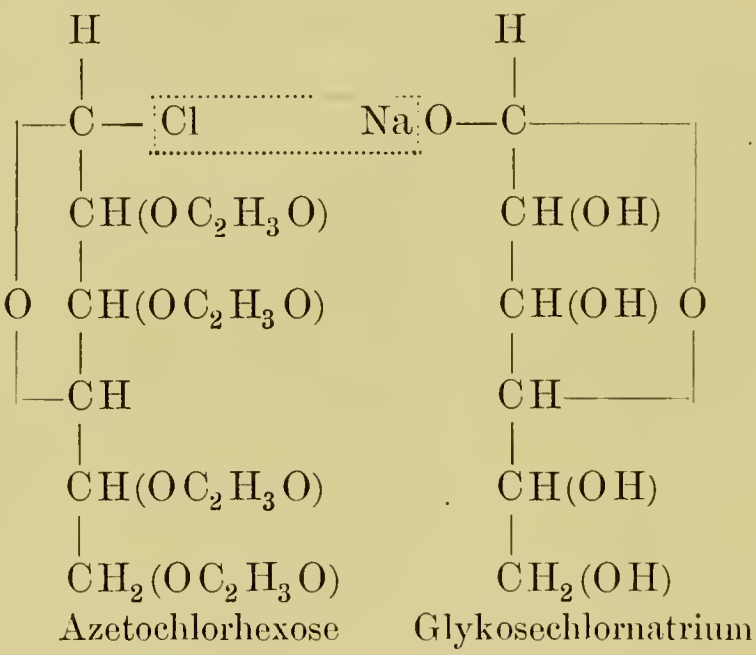
Ib



II

Es kann sich der zweite Zucker an den ersten, unter Austritt von Wasser, mit seiner in Hydratform befindlichen Karbinolgruppe anlagern (Formel I a und I b), oder die Vereinigung erfolgt so, daß eine Karbinolgruppe, z. B. die endständige wie in Formel II sich mit der in Hydratform befindlichen Karbinolgruppe des anderen Zuckers vereinigt. In dem ersteren Falle sind beide Karbinolgruppen verschwunden, das Disaccharid reduziert nicht, im zweiten Falle ist eine Aldehydgruppe noch vorhanden, das Disaccharid reduziert. Wir haben also zwei Reihen von Disacchariden: nicht reduzierende und reduzierende. Zur ersteren gehört der Rohrzucker und die Melibiose, zur letzteren die Maltose (Isomaltose) und der Milchzucker.

Außer diesen natürlich vorkommenden Disacchariden sind eine Anzahl Disaccharide synthetisch dargestellt worden, und zwar in ähnlicher Weise wie Glykoside und gepaarte Glykuronsäuren durch Einwirkung der Natriumverbindung eines Zuckers auf eine Azetochlorhexose [1]).



Azetochlorhexose — Glykosechlornatrium

Die reduzierenden Disaccharide lassen sich in ähnlicher Weise wie die Aldosen mit Brom zu Monokarbonsäuren oxydieren. Es entstehen die Hexosidohexonsäuren [2]).

Hexosidohexonsäuren

aus der Maltose die Glykosidoglykonsäure, aus dem Milchzucker die Galaktosidoglykonsäure. „Höchst wahrscheinlich wird man solche Verbindungen, welche aus den Disacchariden so leicht entstehen können, auch in der Natur finden."

Die freie Aldehydgruppe befähigt auch die Disaccharide, sich mit weiteren Alkoholen zu verbinden. Synthetisch erhielten E. Fischer

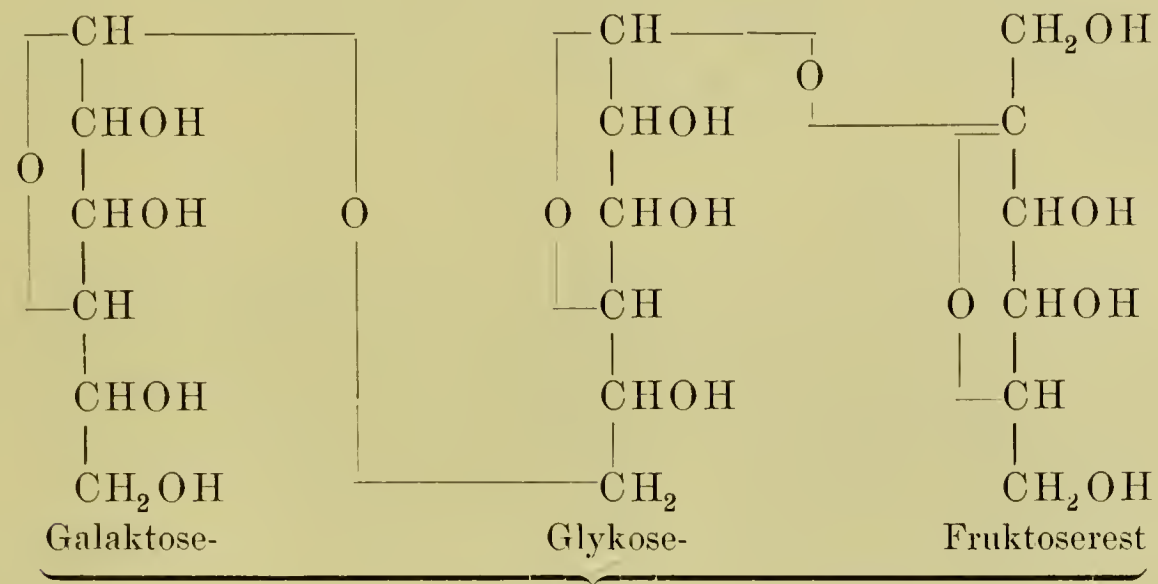
---

[1]) E. Fischer-E. Frankland Armstrong, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3144 (1902).

[2]) E. Fischer-J. Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 361 (1889).

und E. Frankland-Armstrong[1]) unter anderem ein β-Methylmaltosid, das von Emulsin in Methylalkohol und Maltose, von den Enzymen der Hefe in Glykose und Methylglykosid gespalten wurde. Ein ähnliches Dihexosid ist das Amygdalin. Durch Emulsin wird es vollkommen zerlegt, durch Hefeferment wird aus ihm nur ein Molekül Glykose abgespalten.

Verbindet sich mit dem Disaccharid glykosidisch ein weiteres Monosaccharidmolekül, so entsteht ein Trisaccharid, z. B. Raffinose usw.



Die Disaccharide sind in Wasser leicht, in Alkohol schwerer, in Äther unlösliche Verbindungen, welche durch verdünnte Säuren, sowie durch bestimmte Enzyme unter Aufnahme von Wasser in zwei Moleküle Monosaccharid gespalten werden.

1. Nicht reduzierende Disaccharide.

Rohrzucker $C_{12}H_{22}O_{11}$ wird bekanntlich in großen Mengen aus dem Zuckerrohr (Saccharum offic.) und der Zuckerrübe (Beta vulgaris var. Rapa) gewonnen. Beide enthalten davon auf Trockensubstanz berechnet 16—20%, die Zuckerrübe frisch bis 90% ihres Gewichtes. Zur Herstellung des Rohrzuckers werden die zerkleinerten Rüben — „Schnitzel“ — mit warmem Wasser extrahiert; der Extrakt wird zur Abscheidung von Verunreinigungen mit Kalk versetzt und der überschüssige Kalk durch Kohlensäure in Karbonat übergeführt; dann wird filtriert, das Filtrat wird mit schwefliger Säure entfärbt und im Vakuum zur Kristallisation eingedampft. Die Mutterlauge der Kristalle ist die Melasse, aus welcher man mit Kalk oder Strontiumhydrat weitere Mengen von Zucker abscheiden und durch Zerlegen der Saccharate mit Kohlensäure gewinnen kann.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 2885 (1901).

Nach einer diesem Verfahren nachgebildeten Methode läßt sich der Rohrzucker auch in Pflanzenteilen, in denen er nur in geringer Menge enthalten ist, nachweisen [1]). (Entstehung aus Raffinose S. 211.)

Der Rohrzucker bildet große klare, monokline Kristalle, ist in Wasser leicht löslich, schmilzt gegen 160° und erstarrt dann wieder zu einer amorphen glasigen Masse, durch starkes Erhitzen bräunt er sich, es bildet sich „Karamel". Das Drehungsvermögen ist für die bis etwa 25%ige Lösung $[\alpha]_D + 66{,}5$. Es wird zur Bestimmung des Rohrzuckers benutzt. Der Rohrzucker reduziert alkalische Kupferlösung nicht, gibt keine Verbindungen mit Hydrazinen, durch Erhitzen mit Säuren — hierzu genügen schon äußerst kleine Mengen [2]) — wird der Rohrzucker gespalten in gleiche Teile Dextrose und Lävulose.

$$\underset{\text{Rohrzucker}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O = \underset{\text{d-Glykose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{d-Fruktose.}}{C_6H_{12}O_6}$$

Das Spaltungsprodukt bezeichnet man als Invertzucker.

Die Menge des Invertzuckers wird durch Titrieren mit Fehlingscher Lösung bestimmt. Enthält eine Lösung nebeneinander Rohrzucker und Invertzucker, so läßt sich die Menge beider durch eine gleichzeitige Polarisation und Titrierung ermitteln [3]).

In gleicher Weise wie durch Säuren wird der Rohrzucker gespalten durch das Invertin (Zukrase oder Saccharase), ein Enzym, das sich in Hefen, in der Schleimhaut des Dünndarms und in verschiedenen Teilen der Pflanzen findet.

Um die Wirkung des Invertins zu zeigen, läßt man die Rohrzuckerlösung nach Zusatz eines geeigneten Antiseptikums (Chloroform, Thymol, Toluol, Fluornatrium) mit Hefe oder einem Extrakte der Dünndarmschleimhaut, in der Wärme stehen. Dann entfernt man das Eiweiß in geeigneter Weise, z. B. durch Aufkochen mit essigsaurem Eisen. Ist der Zucker gespalten, so reduziert die Flüssigkeit alkalische Kupferlösung, gibt beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin Glykosazon und zeigt eine entsprechende Abnahme des Drehungsvermögens.

Die Inversion durch Säuren und in entsprechender Weise auch die durch das Invertin läßt sich auf Grund der Struktur des Rohrzuckers durch folgende Annahme erklären (A. Wohl): Der Rohrzucker ist eine d-Glykosido-d-Fruktose [4]) (s. S. 201 Ib), in der keine Karbonylgruppe vorhanden ist, sie enthält acht Hydroxylgruppen, die sich azetylieren lassen; die Oktazetylsaccharose schmeckt bitter. Durch die Säure, z. B. Salzsäure, wird die Laktonbindung an der Fruktose gelöst, es entsteht ein Chlorid (a), das alsbald unter Aufnahme von Wasser zerfällt; es bildet sich Glykose und ein Chlorid

---

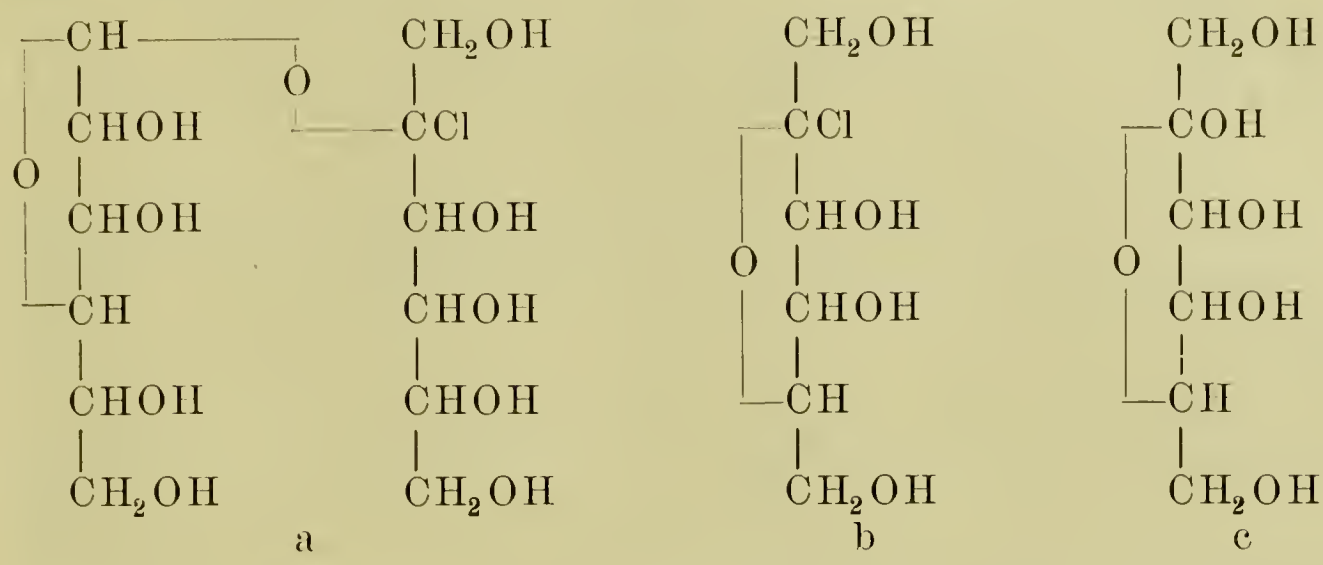
[1]) E. Schulze-S. Frankfurt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 511 (1895); **52**, 404 (1907).

[2]) A. Wohl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2096 (1890).

[3]) Zeitschr. f. analyt. Chem. **32**, 767 (1893).

[4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2405 (1893).

der Fruktose (b), das sich unter Aufnahme eines weiteren Moleküls Wasser und Regeneration der Salzsäure in Fruktose (c) zersetzt.



Der Rohrzucker ist im Pflanzenreiche, sowohl bei Phanerogamen wie Kryptogamen weit verbreitet[1]).

Er entsteht hier in seiner überwiegenden Menge aus dem Traubenzucker und der Lävulose im Anschluß an die Assimilation, ähnlich wie die Stärke, in den grünen Blättern. 1 Kilo Weinblätter enthält neben 17,5—26,5 g Glykose 9,2—15,8 g Saccharose, 1 Kilo Pfirsichblätter neben 12,0 g Glykose 33 g Saccharose[2]). In Rübenblättern nimmt bei der Belichtung der Rohrzuckergehalt im Laufe des Tages zu, während die Menge des reduzierenden Zuckers annähernd die gleiche bleibt. Es enthielten die Rübenblätter am frühen Morgen 0,6 % Rohrzucker und 2,72 % reduzierenden Zucker, am Nachmittag 1,04—1,83 % Rohrzucker und 3,17—2,66 % reduzierenden Zucker.

Von den Blättern wandert der Rohrzucker in die Rhizome, Knollen, Zwiebeln, Früchte und Samen, um dort, ähnlich wie bei anderen Pflanzen die Stärke, als Reservestoff abgelagert zu werden. Aus 300 g entschältem Samen von Pinus cembra wurden 2 g Rohrzucker gewonnen, er ließ sich nachweisen im Samen von Picea excelsa, Corylus avellana, Soja hispida, Weizenkeimlingen (s. Raffinose)[3]).

Als Beispiele für den Zuckergehalt von Früchten seien folgende Zahlen angeführt[4]). Es enthalten Weintrauben 10—30 %, süße Kirschen 10—12 %, Bananen 10 %, Heidelbeeren 8 %, Äpfel und Birnen 7—8 %, Stachel-, Erd- und Himbeeren 4—7 %, Pflaumen 2—4 %, Aprikosen 2—3 %, Pfirsiche 1—2 % „Zucker“. Dieser Zucker besteht nur zum Teil aus Rohrzucker, in Weintrauben und süßen Kirschen kann dieser vollkommen fehlen, zum Teil aus einem Gemisch von Dextrose und Lävulose, in welchem das Verhältnis beider wechselt und sich bei derselben Frucht auch während des Reifens ändert; reife Birnen enthalten oft nur Lävulose.

---

[1]) E. Schulze-S. Frankfurt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 511 (1895); **27**, 267 (1899). J. Anderssen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 423 (1900).
[2]) A. Petit, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **77**, 944 (1873).
[3]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 404 (1907).
[4]) Siehe König, Nahrungs- und Genußmittel.

Auch der Zucker der Nektarien ist zum Teil Rohr-, zum Teil Invertzucker[1]).

Erhebliche Mengen von Rohrzucker finden sich mitunter in den Stämmen der Pflanzen, z. B. mancher Ahornarten, sowie in den Stengeln der Gramineen. Das wichtigste und bekannteste Beispiel ist das Zuckerrohr.

Die Aufgabe eines Reservestoffes kann der Zucker erfüllen dadurch, daß er infolge der Maskierung der Karbonylgruppen nicht reaktionsfähig ist; auch ist der osmotische Druck einer Rohrzuckerlösung nur der halbe von dem einer Traubenzuckerlösung von gleichem Gehalt.

Bevor der Rohrzucker in den Stoffwechsel gezogen wird, wird er durch das Invertin gespalten. Wenn die Zuckerrübe zu Beginn des zweiten Jahres neue Triebe zu bilden beginnt, dann entsteht auch in ihrem Rhizom das zuckerspaltende Ferment, der Rohrzucker wird invertiert (Cl. Bernard).

Die Hefezellen, die den Zucker vergären, spalten ihn zuvor in Dextrose und Lävulose[2]). Auch im Tierkörper wird der Rohrzucker nur verbrannt, wenn er zuvor invertiert worden ist. Spritzt man einem Tiere Rohrzucker unter die Haut oder ins Blut, so wird er in seiner ganzen Menge wie ein Fremdkörper durch den Harn ausgeschieden[3]). Wird aber der Rohrzucker in den Darm eingeführt, so werden sehr große Mengen, z. B. von einem 5—6,5 kg schweren Hunde in 24 Stunden 100—200 g im Organismus verbrannt[4]). Die Schleimhaut des Dünndarms enthält ein Rohrzucker spaltendes Enzym. Nur kleine Mengen können — selbst bei Einführung großer Mengen von Rohrzucker — ungespalten die Schleimhaut durchdringen und werden dann auch von den Nieren abgefangen. In solchen Fällen gelangen mit dem Rohrzucker kleine Mengen von Invertzucker zur Ausscheidung[5]).

Trehalose oder Mykose $C_{22}H_{22}O_{11} + H_2O$ ist weit verbreitet[6]) in Pilzen (Lactarius piperatus, boletus edulis u. a.), im Mutterkorn und der „Trehala-Manna", welche auf den Stengeln und Blütenboden gewisser ostpersischer Echinopsarten durch Rüsselkäfer erzeugt wird; farblose, glänzende Kristalle des rhombischen Systems, die wässerige Lösung reduziert nicht und gibt kein Osazon. $[\alpha]_D + 176{,}3$.

Durch verdünnte Schwefelsäure wird sie in 2 Mol. d-Glykose gespalten, ebenso durch die „Trehalase"[7]) von Aspergillus niger, schwieriger von „Diastase" (?) aus Grünmalz und Frohberg-Hefe[8]).

---

1) A. v. Planta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 227 (1886).
2) Dubrunfaut, Ann. Chim. Physique [3] **21**, 169 (1847).
3) Cl. Bernard, Leçons sur le diabète. F. Voit, Deutsches Arch. f. klin. Med. **58**, 523 (1897).
4) Siehe F. Hoppe-Seyler, Virchows Archiv **10**, 144 (1856), s. auch F. Röhmann-J. Nagano, Arch. f. d. ges. Physiol. **95**, 533 (1903).
5) J. Seegen, Arch. f. d. ges. Physiol. **37**, 342 (1885).
6) Siehe O. Lippmann, Chemie der Zuckerarten. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 70 (1894).
7) E. Bourquelot, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **116**, 826 (1893).
8) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 71 (1898).

In den Pilzen scheint sie aus Mannit zu entstehen und sich in ihn zurückverwandeln zu können.

2. Reduzierende Disaccharide.

Maltose $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$ entsteht neben den Dextrinen bei der Einwirkung der Diastase auf Stärke und Glykogen (s. Kap. 17 u. 18). Sie bildet feine weiße, warzig gruppierte Nadeln, die in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol leicht löslich sind. Das Drehungsvermögen ist in 10%iger Lösung bei 20^0 + 138,3 (unmittelbar nach der Lösung ist das Drehungsvermögen geringer). Es ist also mehr als doppelt so groß wie das des Traubenzuckers. Das Reduktionsvermögen der Maltose beträgt dagegen nur etwa zwei Drittel von dem des Traubenzuckers: 0,5 g Maltose reduzieren in 1%iger Lösung 67,5 ccm der mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnten Fehlingschen Lösung. Das Phenylmaltosazon $C_{24}H_{32}N_4O_9$ ist in 75 Teilen kochenden Wassers löslich und scheidet sich beim Erkalten in gelben Plättchen oder Nadeln ab (s. Fig. 9, S. 119); es schmilzt unter Zersetzung bei 205^0 C[1]).

Durch verdünnte Säuren wird die Maltose in 2 Mol. Traubenzucker gespalten, also ebenso wie die Trehalose. Beide Zucker unterscheiden sich aber durch die Art, wie im Molekül die beiden Glykosemoleküle verknüpft sind, die Trehalose entspricht der Form Ia (S. 201), die Maltose der Form II.

$$\underset{\text{Maltose}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O = \underset{\text{d-Glykose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{d-Glykose}}{C_6H_{12}O_6}$$

Ein Ferment, welches die Maltose spaltet, die Maltase, findet sich in gewissen Hefepilzen, im Mais, in der keimenden Gerste, in der Darmschleimhaut, im Blut und in der Lymphe.

Die Maltose wird also, auf welchem Wege man sie in den Organismus hineinbringt, stets in Traubenzucker umgewandelt und dementsprechend fast ebenso schnell wie Traubenzucker assimiliert[2]).

Isomaltose[3]) bildet sich, wenn man auf eine konzentrierte Lösung von Traubenzucker starke Salzsäure bei niederer Temperatur einwirken läßt. Sie wurde als Phenylosazon abgeschieden. Dieses kristallisiert in kugligen Aggregaten biegsamer, gelber Nadeln, die sich beim Trocknen braun färben. Schmp. 150—153°, zersetzt sich bei 200°, in Wasser leichter löslich als Maltosazon. — Osazone von ähnlichem Charakter erhält man auch aus den Produkten, die durch Einwirkung von Diastase auf Stärke, besonders in den ersten Stadien der Wirkung entstehen. Die künstliche Isomaltose unterscheidet sich von den durch Diastase (und Maltase) entstehenden Produkten dadurch, daß sie weder von frischer Hefe vergärt noch von den Enzymen der Hefe gespalten wird. Sie wird von Emulsin gespalten.

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 73 (1908).

[2]) Em. Bourquelot, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **97**, 1000 (1883). Journ. de l'Anat. et de Physiol. **22**, 161 (1886).

[3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3687 (1890). Scheibler-Mittelmeier, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3075 (1890). E. Frankland-Armstrong, Proc. Roy. Soc. Ser. B. Bd. **76**, 592 (1905).

Milchzucker [α - Galaktosidoglykose?] $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$ ist das charakteristische Kohlehydrat, welches dem Neugeborenen in der Milch zugeführt wird; im Pflanzenreich ist er bisher nicht sicher nachgewiesen.

Zur Darstellung von Milchzucker im Laboratorium versetzt man abgerahmte Milch mit einer konzentrierten Lösung von Oxalsäure solange, bis rotes Lackmoidpapier nicht mehr gebläut wird, filtriert, setzt zum klaren Filtrat etwas kohlensauren Kalk und engt auf dem Wasserbad ein. Einen sich nach einiger Zeit abscheidenden Niederschlag filtriert man ab, und dampft zum dünnen Sirup ein. Der Milchzucker kristallisiert und wird durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

Der Milchzucker kristallisiert in großen, rhombischen, hemiedrisch ausgebildeten Kristallen. Er dreht rechts und zeigt wie der Traubenzucker Birotation. Nach dem Aufkochen ist sein Drehungsvermögen $[\alpha]_D$ bei $20^0 = 52{,}53^0$.

0,5 g Milchzucker reduzieren in 1 %iger Lösung 74 ccm Fehlingscher Lösung.

Das Phenyllaktoosazon $C_{24}H_{32}N_4O_9$ ist in 80—90 Teilen heißem Wasser löslich und scheidet sich beim Abkühlen in kugeligen Aggregaten gelber Nadeln ab (s. Fig. 10, S. 119). Sie beginnen bei 200^0 C zu schmelzen.

Durch Säuren wird 1 Molekül Milchzucker gespalten in 1 Molekül Galaktose und 1 Molekül Glykose.

$$\underset{\text{Milchzucker}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O = \underset{\text{d-Galaktose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{d-Glykose}}{C_6H_{12}O_6}$$

Ebenso erfolgt die Spaltuug durch ein Enzym, die Laktase, welche sich in gewissen Hefearten, den Kefirkörnern[1]), und in der Darmschleimhaut, besonders von Neugeborenen[2]), findet.

Im tierischen Organismus verhält sich der Milchzucker ähnlich wie der Rohrzucker. Wird er unter die Haut oder ins Blut gespritzt, so ist er nicht assimilierbar[3]), sondern wird, wie der Rohrzucker, vollständig durch die Nieren ausgeschieden. Dasselbe ist der Fall, wenn sich bei einer Wöchnerin infolge einer plötzlich eintretenden Entzündung der Brustdrüse deren Ausgänge verlegen und sich die Milch nicht nach außen entleeren kann. Durch „Milchstauung" tritt der Milchzucker ins Blut und wird durch den Harn ausgeschieden. Wird aber der Milchzucker in den Darm eingeführt, so wird er, soweit er zur Resorption gelangt, auch verbrannt. Hierbei ist auffällig, daß dies auch beim Erwachsenen geschieht, obgleich sich in seiner Darmschleimhaut nur verhältnismäßig geringe Mengen von Laktase nachweisen lassen[4]).

Melibiose (β-Galaktosidoglykose?) $C_{12}H_{22}O_{11}$. Sie entsteht aus der Raffinose (Melitriose) neben Fruktose durch Einwirkung von Säuren

---

1) Beyerinck, Centralbl. f. Bakt. **6**, 44.

2) F. Röhmann und J. Lappe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 2506 1895). Pautz und Vogel, Zeitschr. f. Biol. **32**, 303 (1895).

3) Dastre, Arch. de Physiol. Bd. **22**, 103 (1890).

4) F. Röhmann und J. Nagano, Arch. f. d. ges. Physiol. **95**, 584 (1903).

und Invertin. Sie reduziert, dreht rechts und wird durch Säuren langsam in d-Galaktose und d-Glykose gespalten.

$$\underset{\text{Melibiose}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O = \underset{\text{d-Galaktose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{d-Glykose}}{C_6H_{12}O_6}$$

Sie zeigt also eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Milchzucker, unterscheidet sich von diesem aber durch ihr Verhalten zu Enzymen. Durch eine in Unterhefen vom Typus Frohberg und Saatz enthaltene Melibiase wird sie wie durch Säuren gespalten, ebenso von Emulsin, nicht von der Laktase. Da Emulsin β-Glykoside spaltet, so kann man der Melibiose die Konfiguration eines β-Galaktosids, dem Milchzucker also die eines α-Galaktosids zuschreiben.

In dem biologischen Verhalten der Disaccharide tritt uns, wie die mitgeteilten Tatsachen zeigen, zunächst wieder auf das deutlichste die Bedeutung der Konfiguration einer chemischen Verbindung entgegen. Wir finden in bezug auf die Fermentwirkungen eine ähnliche Spezifität, wie bei den Glykosiden. Auf den Rohrzucker wirkt nur das Invertin der Hefe, nicht die Maltase und Laktase, auf die Maltose nur Maltase, nicht Invertin und Laktase, auf den Milchzucker nur Laktase, nicht Invertin und Maltase. Emulsin wirkt auf keines dieser drei Disaccharide. Die so vieles assimilierenden Schimmelpilze zeichnen sich durch die Mannigfaltigkeit ihrer Enzymwirkungen aus.

Ebenso wie bei den Hefen zeigt sich diese Spezifität bei den Enzymen des tierischen Organismus. Die Schleimhaut des Darmkanals enthält bei allen Tieren Invertin und Maltase, bei Säuglingen auch Laktase, das Blut enthält Maltase, kein Invertin und keine Laktase.

Durch diese Enzyme werden die Disaccharide gespalten, bevor sie in den Stoffwechsel hineingezogen werden. Es gibt Hefen, die nur das eine oder andere dieser drei Enzyme enthalten. Dementsprechend vermag eine Hefe nur dasjenige Disaccharid zu vergären, das durch ihren Wasserextrakt gespalten wird. Die Kefirkörner versetzen die Milch in alkoholische Gärung, weil sie Laktase enthalten. Die Bierhefen, Ober- oder Unterhefe, vermögen dies nicht, weil ihnen die Laktase fehlt. Sie spalten aber den Rohrzucker durch das Invertin und vergären dessen Spaltungsprodukte. Viele von ihnen enthalten außer Invertin auch Maltase und vergären deshalb sowohl Rohrzucker wie Maltose. Andere, wie z. B. Saccharomyzes Marxianus, enthalten nur Invertin, keine Maltase. Sie vergären den Rohrzucker, aber nicht die Maltose. Schizosaccharomyzes octosporus vergärt die Maltose, nicht den Rohrzucker. Endlich gibt es Hefen, wie Saccharomyzes apiculatus, welche die Hexosen (d-Glykose, d-Mannose, d-Fruktose) vergären, denen aber ein spaltendes Enzym fehlt und die deshalb die Disaccharide überhaupt nicht angreifen können[1]).

---

[1]) E. Fischer und P. Lindner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 984, 3034 (1895).

Auch im Tierkörper sind diese Enzyme durchaus notwendig für die Assimilierung der Disaccharide. Rohrzucker und Milchzucker werden nur assimiliert, wenn sie vom Darm aus eingeführt werden.

Dieselben Fermente, welche die Disaccharide spalten, können anscheinend auch unter gewissen Bedingungen umgekehrt die Disaccharide aus ihren Bestandteilen aufbauen. Es ist das große Verdienst von A. Croft Hill[1]), als erster gezeigt zu haben, daß unter dem Einfluß von Maltase eine „Reversion" (A. Wohl) von Traubenzucker, ähnlich wie durch Säure, eintritt. Das hierbei entstehende Produkt ist allerdings nicht, wie Croft Hill annahm, Maltose, sondern eine „Isomaltose"[2]) (s. o.).

Durch die Maltase soll sich aus Mandelnitrilglykosid Amygdalin[3]) herstellen lassen.

Aus einem Gemisch von Glykose und Galaktose entstand unter dem Einfluß der Kefirlaktase eine „Isolaktose", welche unter anderen Bedingungen von der Laktase gespalten und ebensowenig wie der Milchzucker von Emulsin oder Oberhefe angegriffen, aber von Unterhefe vergoren wurde[4]). Auch in einer Traubenzuckerlösung allein erzeugt die Kefirlaktase ein Disaccharid und ebenso auch Emulsin in einem Gemisch von Glykose und Galaktose.

Während solchen Versuchen ursprünglich der Gedanke zugrunde lag, daß die Fermentreaktionen, wie manche andere chemische Reaktionen, umkehrbar seien, haben H. Beitzke und C. Neuberg versucht, die Synthese von Disacchariden mit „Antifermenten" auszuführen. Es gelang ihnen, mit einem Antiemulsinserum die Bildung eines Disaccharids aus Traubenzucker und Galaktose zu erzielen[5]). Bisher liegt aber nur ein derartiger Versuch vor. Auf eine ähnliche Wirkung eines im Organismus entstandenen Antiemulsins führt H. Hildebrandt unter anderem die Beobachtung zurück, daß ein Kaninchen bei Darreichung des giftigen Thymotinpiperidids und vorheriger subkutaner Einspritzung von Emulsin am Leben blieb, während ein anderes Kaninchen, welches kein Emulsin erhalten hatte, bald starb. Bei ersterem sei die Entgiftung dadurch erfolgt, daß durch das entstandene Antiemulsin die Bildung der ungiftigen Thymotinpiperidylglykuronsäure begünstigt wurde[6]).

Eine Weiterführung dieser Versuche erscheint mit Rücksicht auf die von Euler über Fermente und Antifermente entwickelten Anschauungen[7]) besonders aussichtsvoll.

---

1) Transact. of the Chem. Soc. 1898, 634.

2) O. Emmerling, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 600, 2206 (1901).

3) O. Emmerling ebenda S. 3810.

4) E. Fischer und E. Frankland Armstrong, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3144 (1902).

5) Virchows Archiv **183**, 169 (1906).

6) Virchows Archiv **184**, 325 (1906).

7) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 146 (1907).

Kristallisierende Polysaccharide.

Raffinose $C_{18}H_{32}O_{16} + 5\,H_2O$ ist in kleinen Mengen in den Zuckerrüben enthalten und sammelt sich während der Fabrikation des Zuckers in der Melasse an. Sie findet sich ferner im Keime des Weizenkorns [1]), in Baumwollensamen, Eukalyptusmanna.

Die Raffinose ist in Methylalkohol leichter löslich als der Rohrzucker. Sie reduziert nicht, $[\alpha]_D + 105^0$. Durch kurzes Erwärmen mit Säuren wird sie in Melibiose und Lävulose gespalten, bei längerem Erhitzen entsteht durch Zerlegung der Melibiose auch Dextrose und Galaktose.

$$\underset{\text{Raffinose}}{C_{18}H_{32}O_{16}} + H_2O = \underset{\text{Lävulose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Melibiose}}{C_{12}H_{22}O_{11}}$$

$$\underset{\text{Melibiose}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O = \underset{\text{Dextrose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Galaktose}}{C_6H_{12}O_6}$$

Die Abspaltung der Lävulose erfolgt auch durch obergärige Preßhefe und Aspergillus niger; mit guter, kräftiger, untergäriger Bierhefe vergärt Raffinose vollständig. Durch Emulsin wird sie in Galaktose und Rohrzucker gespalten [2]).

Stachyose (Mannotetrose) $C_{24}H_{42}O_{21} + 4{,}5\,H_2O$ findet sich in den Knollen von Stachys tuberifera [3]) und neben Mannit in der Manna von Fraxinus ornus. Sie kristallisiert in harten, tafelförmigen klinorhombischen Kristallen, dreht rechts $[\alpha]_D + 132{,}7^0$, schmeckt schwach süß, reduziert nicht. Durch Säuren und Fermente (?) wird zuerst Fruktose abgespalten, es entsteht ein schwach reduzierendes Trisaccharid, die Mannotriose, die bei der Hydrolyse in 2 Teile Galaktose und 1 Teil Glykose zerfällt. Die Stachyose ist also ein Tetrasaccharid.

---

[1]) E. Schulze und S. Frankfurt, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 64 (1894).

[2]) C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **3**, 519 (1907).

[3]) E. Schulze-v. Planta, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 1692 (1890), **24**, 2705 (1891). C. Tanret, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **134**, 1586 (1902), **136**, 1569 (1903).

17. Kapitel.

Stärke $(C_6H_{10}O_5)_x$.

Die Stärke gehört zu den nicht kristallisierenden Polysacchariden. Es ist dies eine weitere Gruppe von Kohlehydraten, von denen die einen für den Stoffwechsel von Tieren und Pflanzen von der größten Bedeutung sind, die anderen als Bestandteile der Zellmembranen sich an dem Aufbau der Pflanzen beteiligen und ihnen Gestalt und Festigkeit verleihen. Zu den ersteren gehören außer der Stärke die Dextrine, das Glykogen und Inulin, zu letzteren die Zellulosen und Hemizellulosen. Sie sind mehr oder weniger lösliche, kolloidale, z. T. ganz unlösliche, neutral reagierende Körper. Alle enthalten, wie die Zuckerarten, neben dem Kohlenstoff nur Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis von Wasser; beim Kochen mit Säuren zerfallen sie unter Aufnahme von Wasser in Monosaccharide.

Fig. 17. Kartoffelstärke (nach Moeller).

Die Stärke findet sich in wechselnden Mengen in fast allen grünen Pflanzen, den niedrigsten wie den höchsten, und in den verschiedenen Pflanzenteilen, den Blättern, den Stämmen, den Rhizomen und ihren Anhangsgebilden (Stolonen). In größeren Mengen häuft sie sich an in den Knollen der Kartoffel und den Samen der verschiedenen Getreidearten. Sie liegt in den Geweben in rundlichen oder eckigen Körnchen (s. Fig. 17, 18, 19). Die Körnchen der Kartoffelstärke zeigen eine exzentrische, die der Weizenstärke eine mehr konzentrische Schichtung um einen oder mehrere Kerne. Bei der Betrachtung zwischen zwei Nikols sieht man ein schwarzes oder, nach Einschaltung eines Gipsplättchens ein farbiges Interferenzkreuz. Man hat hieraus auf eine kristallinische Struktur der Stärkekörner

geschlossen, zumal man die Schichten der Stärkekörner durch gewisse Reagentien in feine radiale Fasern auflösen kann.

Zur Gewinnung der Stärke dienen Kartoffeln, Weizen, Reis, das Mark der Sagopalme, die Knollen verschiedener Maranta-Arten (Arow-root) usw. Die Pflanzenteile werden, nachdem sie zerrieben worden sind, mit Wasser aufgeschlämmt. Um die Stärkekörner von den anderen Zellbestandteilen zu trennen, verfährt man verschieden. Der Kartoffelbrei wird mit einem Wasserstrahl behandelt auf Sieben, welche die Gewebsbestandteile zurückhalten und die Stärkekörnchen durchlassen. Man läßt sie sich absetzen, sammelt das, was zu Boden gefallen ist und trocknet bei niederer Temperatur. Weizen und Mais unterwirft man zuerst einer sauren Gärung. Man trennt dann auch hier, ähnlich wie bei der Kartoffel, durch Wasser auf Sieben oder trennt besonders beim Weizen die Stärke von den Eiweißstoffen, dem „Kleber“, durch Rollen und Kneten. Der Reisbrei wird zur Entfernung der Zellbestandteile mit schwacher Natronlauge behandelt.

Fig. 18. Weizenstärke (nach Moeller).

Rührt man Stärke mit kaltem Wasser an und erhitzt unter Umrühren allmählich, so quellen die Stärkekörner auf. Es bildet sich Stärkekleister. Bei Zusatz von etwas Jodjodkaliumlösung färbt er sich blau. Bringt man ein Tröpfchen des Kleisters von Kartoffelstärke unter das Mikroskop, so sieht man, daß die Schichtung der Stärkekörnchen verschwunden ist. Der blaugefärbte Inhalt ist gequollen und hat seine ungefärbte Hülle gesprengt.

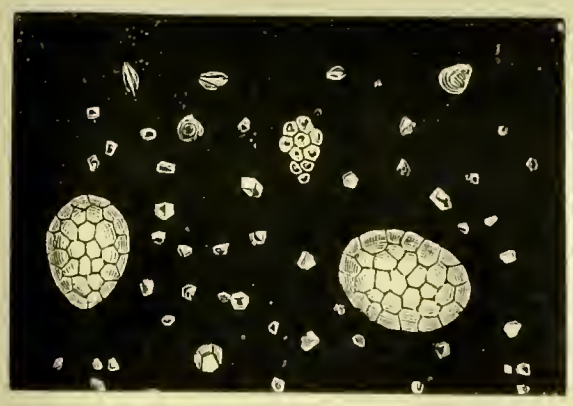


Fig. 19. Reisstärke (nach Moeller).

Das Stärkekorn besteht also mindestens aus zwei Stoffen: der Stärke im engeren Sinne oder Granulose — sie färbt sich mit Jod blau — und der Stärkezellulose, die sich mit Jod nicht färbt.

Die blaue Jodstärke[1]) ist eine komplexe Verbindung, zu deren Zustandekommen neben elektrisch neutralem Jod auch Jodionen erforderlich sind. Sie dissoziiert sich leicht beim Erhitzen, eine Jodstärkelösung entfärbt sich beim Kochen, beim Abkühlen kehrt die blaue Farbe wieder zurück.

---

[1]) F. Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 306 (1887). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 385 (1895). F. W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**. 783 (1895).

Durch Säuren — zweckmäßig verwendet man Salzsäure — wird der Stärkekleister langsam in der Kälte, schnell beim Erhitzen zunächst verflüssigt, vielleicht nur dadurch, daß die Stärkezellulose in ein lösliches Produkt übergeführt wird. Die Lösung färbt sich noch rein blau, sie enthält „lösliche Stärke“. Bei weiterer Einwirkung wird die Stärke gespalten, die Lösung färbt sich mit Jod-jodkalium zuerst rotblau, blaurot, braun, dann nur in der Farbe der verdünnten Jodlösung und nimmt gleichzeitig ein allmählich stärker werdendes Reduktionsvermögen an. Es bildet sich neben Dextrinen Traubenzucker. Nach einiger Zeit findet man als Endprodukt der Säurewirkung nur Traubenzucker. Auf diesem Verhalten beruhen auch die Methoden, deren man sich zur Bestimmung der Stärke bedient. Man führt die Stärke durch Erhitzen mit Säuren in Traubenzucker über — Dauer des Erhitzens und Stärke der Säure sind zu berücksichtigen —, neutralisiert und titriert den Zucker [1]).

Durch die Diastase des Malzes oder des Speichels, die man auch als Amylase bezeichnet, wird der Stärkekleister ebenfalls verflüssigt. Es bildet sich auch hier lösliche Stärke, das Verhalten der Lösung zu Jod ist das gleiche, die Flüssigkeit reduziert auch. Eine genauere Untersuchung der Flüssigkeit zeigt aber, daß auch nach völligem Ablauf der Fermentwirkung in der Flüssigkeit Dextrine und Maltose enthalten sind.

Unterbricht man die Einwirkung der Diastase in entsprechenden Zeiten nach Beginn der Saccharifikation, so läßt sich aus der Lösung durch Fällen mit Alkohol zuerst die lösliche Stärke (Amylodextrin) abscheiden. Sie färbt sich mit Jod blau, reduziert nicht und dreht: $[\alpha]_D$ etwa $+196^0$. Weiterhin enthält die Flüssigkeit ein Dextrin, das sich mit Jod mahagonibraun färbt: „Porphyrodextrin“ [2]). Durch Mischen dieses Dextrins mit löslicher Stärke erhält man Produkte, die sich mit Jod „rot und violett“ färben und für gewöhnlich als Erythrodextrine bezeichnet werden [3]). Tritt keine Färbung mehr ein, so enthält die Flüssigkeit Achroodextrin (Maltodextrin). Außer durch die Jodfärbung unterscheiden sich die Dextrine voneinander dadurch, daß mit fortschreitender Verzuckerung das Drehungsvermögen etwas abnimmt, ebenso das Molekulargewicht, gleichzeitig wird nach manchen Angaben das anfangs sehr geringe Reduktionsvermögen allmählich etwas stärker. Eine scharfe Trennung der Dextrine erscheint nach der Natur dieser kolloiden Körper kaum möglich.

Zur Trennung empfiehlt K. Bülow [4]) Fällung mit Alkohol bei Gegenwart von Baryt. Amylodextrin wird vollkommen gefällt, wenn die Lösung in 10 ccm 0,4 ccm gesättigte Barythydratlösung enthält, Erythrodextrin, wenn sie 0,4—2,2 ccm, Achroodextrin, wenn sie 6,0 ccm gesättigte Barytlösung enthält. Glykose und Maltose werden hierbei nicht gefällt. Die gereinigten Dextrine reduzieren nach

---

1) Siehe Tollens, Kohlehydrate II, 217, Breslau 1895.
2) F. Röhmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 3657 (1892).
3) Siehe Tollens, Kohlehydrate I, 177, Breslau 1888.
4) Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 131 (1896).

J. Moreau[1]) nicht. Auch Dextrin, welches man Kaninchen unter die Haut gespritzt hat, erscheint zum Teil im Harn als nicht reduzierendes Dextrin[2]).

Gemische von Achroodextrin und Maltose verhalten sich wie Isomaltose[3]).

Zur Darstellung der Saccharifikationsprodukte der Stärke, im besonderen zur Gewinnung von Maltose kann man folgendermaßen verfahren: 100 g Stärke werden mit 1 Liter Wasser gut verkleistert und mit 50 ccm Speichel oder dem Infus von 75 g geschrotenem Malz (Malz mit der doppelten Menge Wasser und 1% Toluol 24 Stunden digeriert, durch Gaze abgepreßt und filtriert) 1 Stunde auf 60° C erwärmt. Die Flüssigkeit bleibt nach Zusatz von 10 ccm Toluol bei Zimmertemperatur bis zum nächsten Tage stehen, wird dann zum Sieden erhitzt und auf dem Wasserbade bei mäßiger Temperatur zum Sirup eingedampft. Durch Zusatz von 96%igem Alkohol fällt man die Dextrine, die man wiederholt mit 90%igem siedenden Alkohol auszieht. Die Dextrine löst man in Wasser und fraktioniert sie mit Alkohol bezw. Alkohol und Baryt (s. o.). Die Alkoholextrakte werden verdunstet. Der Rückstand wird noch einmal mit heißem Alkohol behandelt. Verdunstet man die alkoholische Lösung, so hinterbleibt ein Sirup, der nach Zusatz von etwas kristallisierter Maltose innerhalb einiger Tage kristallinisch erstarrt. Durch Waschen mit wenig Methylalkohol wird die Mutterlauge entfernt, die Kristalle werden aus 90%igem Äthylalkohol umkristallisiert.

Neben der Diastase (Amylase) findet sich häufig auch Maltase (s. S. 207) in größeren oder geringeren Mengen. Besonders reich an Maltase im Verhältnis zur Diastase ist der Mais[4]), aber auch das Grünmalz der Gerste enthält viel Maltase. Die Maltase überwiegt ferner im Blut[5]). Sehr wenig Maltase enthält der Speichel, mehr das Pankreas und die Darmschleimhaut[6]). Bei Einwirkung von Mais, Malzextrakten oder Blutserum auf Stärke wird deshalb allmählich die Maltose in Traubenzucker übergeführt. Auch auf gewisse Achroodextrine wirkt die Maltase, so daß durch die vereinigte Wirkung von Diastase und Maltase die Stärke fast vollkommen in Traubenzucker verwandelt werden kann[7]).

Da die Maltase gegen höhere Temperaturen empfindlicher ist als die Diastase — erstere wird durch eine Temperatur von 55° vernichtet[8]), letztere nicht —, so wird man je nach der Temperatur, bei der man die Saccharifikation vor sich gehen läßt, verschiedene Produkte erhalten: Wechselnde Mengen von Dextrinen (Isomaltose), Maltose und Traubenzucker[9]).

Die Spaltung der Stärke durch Säuren und Fermente zeigt uns, daß im Stärkemolekül nur Glykosemoleküle enthalten sind, die in bestimmter, uns noch unbekannter Weise (glykosidisch oder ätherartig?) so vereinigt sind, daß sämtliche Aldehydgruppen verschwunden

---

[1]) Jahresber. f. Tierchem. **33**, 106 (1904).
[2]) P. Mayer, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 110 (1904).
[3]) Vgl. E. Prior und D. Wiegmann, Zeitschr. f. angew. Chem. 1900, 464. P. Petit, Jahresber. f. Tierchem. **29**, 78 (1900).
[4]) Cuisinier-Geduld, Wochenschr. f. Brauerei **8**, 545 (1891).
[5]) M. Bial-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 137 (189).
[6]) Karl Hamburger-F. Röhmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **60**, 543 (1895).
[7]) F. Röhmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 3654 (1892).
[8]) Em. Bourquelot, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **104**, 576 (1887). Lintner und Kröber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1050 (1895). A. Pugliese-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 115 (1898).
[9]) Vergl. C. O. Sullivan, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. **9**, 949 (1878).

sind. Unter der Wirkung der Diastase werden Isomaltose- bezw. Maltosegruppen mit freien Aldehydgruppen abgespalten. Wenn die Angaben über das Reduktionsvermögen der Dextrine richtig sind, werden gleichzeitig auch an den Dextrinresten noch Aldehydgruppen frei[1]).

Den umgekehrten Vorgang, die Vereinigung von Aldosen miteinander unter Verschwinden von Aldehydgruppen lernten wir bereits bei der Bildung von Disacchariden durch Reversionswirkung der Disaccharasen kennen (S. 210).

Die Reversion kann aber noch weiter gehen, als bis zur Bildung von Disacchariden. Auch dextrinartige Körper können sich aus Dextrose sowohl, wie aus Lävulose bilden. Das ist für die Wirkung von Säuren nachgewiesen und bei dem Studium der Inversion (Spaltung von Di- und Polysacchariden durch Säuren), sowie bei der Benutzung der Säurespaltung zur quantitativen Bestimmung der Saccharide wohl zu beachten.

Eine Bildung von Dextrinen aus Traubenzucker durch Enzyme ist nach unseren Kenntnissen von der Reversionswirkung der Disaccharasen (s. oben) wahrscheinlich, aber noch nicht nachgewiesen. Es heißt den Tatsachen nicht zu weit vorauseilen, wenn man auf einen solchen enzymatischen Reversionsvorgang die Entstehung der Stärke im Chloroplasten zurückführt.

In den grünen Blättern entsteht, wie wir früher besprachen, durch Assimilation der Kohlensäure (über Formaldehyd?) zunächst Traubenzucker. Erst in einer weiteren Phase des Vorgangs wird dieser zu Stärke. Daß beide Vorgänge voneinander unabhängig sind, zeigen die folgenden Versuche[2]).

Wenn man etiolierte oder normale Blätter, die im Dunkeln stärkefrei geworden sind, im Dunkeln auf Zuckerlösungen schwimmen läßt, so bildet sich in den Chloroplasten sehr bald Stärke. Hierbei ist es, wie wir nach unseren jetzigen Kenntnissen von vornherein erwarten können, nicht gleichgültig, welcher Zucker zu diesen Versuchen benutzt wird. Am besten geeignet zur Stärkebildung erwiesen sich nach Versuchen von A. Meyer[3]) Dextrose und Lävulose, auch Mannose ist für verschiedene Pflanzenblätter resorbierbar. und ein zur Stärkebildung geeignetes Material. Bei den Karyophylleen konnte auch mit Galaktose noch Stärkebildung erzielt werden. Die Blätter aller Mannit führenden Oleazeen (Ligustrum, Syringa, Olea, Phillyrea, Fraxinus) bildeten auch auf Mannit, zum Teil auch auf Glyzerin Stärke, viel weniger geeignet war Dulzit. Die Verarbeitung dieser Alkohole muß mit einer teilweisen Oxydation und mit sterischen Umlagerungen verbunden sein.

Weiter wurden geprüft die Disaccharide. Rohrzucker war fast in allen Fällen geeignet, ebenso Maltose, und zwar manchmal in be-

---

1) s. C. Scheibler und H. Mittelmeier, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2930. (1893).

2) J. Böhm, Bot. Zeitg. **7**, 36 (1883), zitiert nach Czapek, Biochemie der Pflanzen. Jena 1905, I, 397.

3) Bot. Zeitg. 1886, 105.

sonderem Maße. Milchzucker und Raffinose waren ungeeignet. Diesen Unterschied wird man vielleicht dadurch erklären können, daß Invertin und Maltase in den Blättern enthalten sind, die Enzyme, welche Milchzucker und Raffinose spalten (Laktase, Emulsin), aber fehlen.

Von Interesse ist weiter die Bedeutung, welche die Konzentration der Zuckerlösung für die Stärkebildung besitzt. Bei 0,2% Rohrzucker beginnt die Stärkebildung, bei 10% erreicht sie annähernd ein Optimum, das durch weitere Steigerung der Konzentration nur wenig gesteigert wird. Dann nimmt die Stärkebildung wieder ab und hört bei 30% Zucker vollkommen auf. Auch die Temperatur ist von Bedeutung. Es gibt für die verschiedenen Blätter eine untere Grenze, bei der die Stärkebildung beginnt; mit wachsender Temperatur nimmt sie bis zu einem bestimmten Punkte zu.

Alle diese Erscheinungen lassen sich mit der Annahme vereinigen, daß in den Chloroplasten ein „Reversin" enthalten ist, d. h. ein Enzym, das ähnlich wie die Salzsäure in den Versuchen Wohls Traubenzuckermoleküle kondensiert.

Zu untersuchen wäre, ob auch noch in Preßsäften von Blättern, die im Dunkeln entstärkt waren, nach Zusatz von Traubenzucker Kondensationsprodukte entstehen.

Die Bedeutung der Überführung des Traubenzuckers in Stärke hat für die Pflanzen dieselbe Bedeutung, wie sie oben bei der Bildung des Rohrzuckers erörtert wurde. Aus dem reaktionsfähigen Traubenzucker, dessen Lösungen einen entsprechenden osmotischen Druck besitzen, entsteht die Stärke, in der die Aldehydgruppen maskiert sind, ein unlöslicher Körper, der in der Zelle, wo er sich ablagert, keinen osmotischen Druck ausübt.

Dem Verbrauch der Stärke geht stets eine Spaltung voran, welche wieder zur Rückbildung von Traubenzucker führt. Der Keimling, der im Gerstenkorn vom stärkereichen Endosperm umgeben liegt, enthält schon vor der Keimung geringe Mengen von Diastase. Mit der beginnenden Keimung entstehen größere Mengen von Diastase und Maltase in einer Zellschicht, welche das Skutellum des Embryo überzieht und an das Endosperm angrenzt. Bei der Keimung entstehen aus Stärke Dextrine, Maltose und Traubenzucker. Die Bildung der Enzyme wird anscheinend ähnlich wie in den Blättern, wo auch eine Umwandlung von Stärke in Zucker stattfindet, automatisch reguliert durch Verzuckerungsprodukte; eine Anhäufung dieser hemmt ihre Bildung, eine Verminderung regt sie an.

Auch im Tierkörper wird die aufgenommene Stärke, bevor sie in den Stoffwechsel einbezogen wird, stets — in ihrer Hauptmenge bis zu Traubenzucker — gespalten. Der Speichel enthält beim Menschen und einer Anzahl von Tieren — aber nicht bei allen, z. B. nicht beim Hunde — Diastase und Spuren von Maltase. Also schon beim Kauakt beginnt die Umwandlung der Stärke in der aufgenommenen Nahrung[1]). Im Magen kann diese Umwandlung unterbrochen

---

[1]) O. Hammarsten, Jahresber. f. Tierchem. **1**, 187.

werden, wenn der Magen freie Salzsäure enthält. Denn eine gewisse, sehr geringe Menge von Wasserstoffionen zerstört die Diastase. Kommen dann aber die Speisen in den Darm, so unterliegen sie der äußerst energischen Einwirkung des Pankreassaftes, welcher neben Diastase auch eine gewisse Menge von Maltase enthält. Die Saccharifikationsprodukte werden resorbiert. Die Darmschleimhaut enthält ebenfalls Diastase und Maltase. Unveränderte Stärke kann also kaum ins Blut übertreten. Sollte dies doch in Spuren der Fall sein [1]), so werden sie von der Diastase des Blutes gespalten. Im Blute überwiegt aber die Menge der Maltase sehr bedeutend über die der Diastase, entsprechend dem Umstande, daß schon im Darmkanal und in der Darmschleimhaut die Hauptmenge der Stärke in die Dextrine und Maltose gespalten ist. Der Zucker des Blutes ist Traubenzucker [2]). Daß dieses daneben auch kleine Mengen von Dextrinen enthielte, wäre nicht unmöglich.

In der ganzen Reihe der Organismen im Reich der Pflanzen, wie im Reich der Tiere, von den Algen bis zum Menschen wird die Stärke durch die im wesentlichen gleichen [3]) Enzyme — Diastase und Maltase — auf dem gleichen Wege in die assimilierbaren Produkte — vielleicht ausschließlich in Traubenzucker bezw. Lävulose — übergeführt. Diastase und Maltase sind, wie man sagen kann, „Urfermente“, die gleichzeitig mit den Lebewesen entstanden und während der phylogenetischen Entwickelung erhalten blieben.

---

1) Vgl. Naunyn, Arch. f. experimen. Pathol. **3**, 91 (1875).

2) M. Pickardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 217 (1893). Hanriot, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **50**, 543 (1898).

3) A. Pugliese-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 131 (1898).

18. Kapitel.

Glykogen. 1. Vorkommen, Eigenschaften und Bestimmung. 2. Bildung in der Leber. 3. Abbau in der Leber. 4. Bildung im Muskel. 5. Abbau im Muskel. Hefeglykogen. Inulin.

Glykogen $(C_6H_{10}O_5)_y$.

1. Vorkommen, Eigenschaften, Bestimmung des Glykogens.

Eine ähnliche Bedeutung wie die Stärke für die Pflanze besitzt für die Tiere das Glykogen. Es ist das Reservekohlehydrat, welches bei einer überreichen Ernährung aufgespeichert wird, um bei eintretendem Bedarf in Traubenzucker übergeführt und in den Stoffwechsel hineingezogen zu werden.

Schon bei manchen Protozoen findet sich Glykogen. W. Kühne wies es in Aethalium septikum nach. Andere Protozoen enthalten dem Glykogen verwandte Stoffe: Euglena viridis des Paramylum, Gregarinen das Paraglykogen[1]).

Auch bei den niedrigsten pflanzlichen Gebilden, die noch kein Chlorophyll besitzen und keine Stärke bilden, wie bei den Hefepilzen und den als Parasiten lebenden Hutpilzen findet sich „Glykogen“ oder finden sich wenigstens glykogenähnliche Stoffe.

Bei Spongien, Zölenteraten und Echinodermen ist Glykogen nicht mit Sicherheit nachgewiesen, von den Würmern ab findet es sich aber durch die ganze Reihe der Tiere.

Taenien enthalten 1,5—4,7 %, Ascaris 4,2—7,1 % des frischen Tieres[2]). Bei den Mollusken ist in den Muskeln und in der Mitteldarmdrüse Glykogen, zum Teil in recht ansehnlichen Mengen angetroffen worden, ebenso in der Mitteldarmdrüse der Krustazeen.

Bei den Wirbeltieren finden sich kleine Mengen Glykogen anscheinend in allen Organen, vor allem aber in der Leber und in den Muskeln.

---

[1]) Siehe O. v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie d. nied. Tiere. Jena 1903, S. 563 und Czapek, Biochemie der Pflanzen. Jena 1905, I, 238.

[2]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **41**, 69 (1901).

Zur Darstellung des Glykogens benutzt man, wie dies bereits Cl. Bernard tat, die Leber eines stark mit Kohlehydraten gefütterten Tieres. Man wirft sie, unmittelbar nachdem das Tier durch Halsschnitt getötet worden, in siedendes Wasser, zerquetscht sie, kocht kurz mit Wasser aus und preßt durch Gaze ab. Man erhält eine milchweiße Flüssigkeit, welche neben dem Glykogen noch kleine Mengen von Eiweiß enthält. Nach völligem Abkühlen säuert man mit einigen Tropfen 25 %iger Salzsäure stark an und fügt dann tropfenweise unter Umrühren solange abwechselnd einen Tropfen Salzsäure und einen Tropfen Jodkaliumjodquecksilber (Brückes Reagens) hinzu, als sich ein Niederschlag bildet. Hat er sich gut abgeschieden, so überzeugt man sich, daß bei weiterem Zusatz des Reagens kein Niederschlag mehr entsteht. Man läßt den Niederschlag sich zu Boden senken und filtriert. Aus dem Filtrat fällt man das Glykogen durch Alkohol. Man sammelt es auf einem Filter und wäscht mit Alkohol aus. Zur Reinigung löst man es in Wasser, versetzt mit wenigen Tropfen Essigsäure, fällt mit Alkohol, löst noch einmal in Wasser und fällt noch einmal mit Alkohol. Sollte sich hierbei das Glykogen nicht abscheiden, so setzt man zur alkoholischen Lösung einen Tropfen Kochsalzlösung. Der Niederschlag wird zuerst auf dem Filter mit etwas Alkohol gewaschen, dann zur völligen Entwässerung des Glykogens in der Reibschale wiederholt mit Alkohol verrieben und der Alkohol durch Äther verdrängt[1]).

Das Glykogen ist ein schneeweißes, staubfeines, trockenes Pulver, das nur äußerst geringe Mengen von Asche enthält und stickstofffrei ist. Die elementare Zusammensetzung entspricht nach Kekulé und Pflüger der Formel $C_6H_{10}O_5$, nach Külz und Borntträger, S. Fränkel und Huppert der Formel $6\,C_6H_{10}O_5 + H_2O$[2]).

Das Glykogen löst sich in Wasser mit starker Opaleszenz. Sie ist verbunden mit einer Abschwächung des Lichtes in den blauen und violetten Bezirken des Spektrums (Böhm und Hoffmann). Die Lösung ist aber keine echte Lösung, da sie keine Gefrierpunktserniedrigung zeigt[3]), sondern eine kolloidale Lösung. Sie diffundiert nicht durch Pergamentpapier. Das Glykogen läßt sich, ähnlich wie die Stärke, durch Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat bei 33° aussalzen[4]). Wie viele andere anorganische und organische Kolloide wandert es unter dem Einfluß des elektrischen Stroms zur Anode.

Durch die eigenartige, starke, weißliche Opaleszenz seiner Lösungen und das Verhalten beim Aussalzen, sowie durch die leichtere Fällbarkeit durch Alkohol unterscheidet sich das Glykogen von dem ihm sonst außerordentlich ähnlichen Porphyrodextrin (Erythrodextrin).

Mit einer Lösung von Jodjodkalium färbt es sich in gleicher Weise mahagonibraun wie dieses, beim Erhitzen verschwindet die Färbung und kehrt beim Erkalten wieder, bei Zusatz von Natriumazetat erfolgt ein Farbenumschlag in Violett[5]). Es zeigt dasselbe Drehungsvermögen $[\alpha)_D + 196{,}5$[6]). Mikrochemisch sind Glykogen und Porphyrodextrin nicht zu unterscheiden.

---

1) Andere Methoden siehe E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 16 (1903).

2) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 138 (1894). E. Pflüger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 31 (1903). S. Fränkel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 125 (1892). A. Gautier, Chem. Centralbl. 1899, II, 1100. J. Nerking, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **85**, 320 (1901). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 407 (1901).

3) Gatin-Gružewska, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **103**, 282 (1904).

4) R. A. Young, Jahresber. f. Tierchem. **28**, (1898) 84.

5) E. Zander, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 549 (1897).

6) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 137 (1894).

Das Verhalten des Glykogens zu Alkohol im Vergleich zu Stärke und Dextrinen zeigen folgende Zahlen[1]:

	Erforderliche Menge Alkohol in Prozenten bis zum	
	Beginn der Fällung	Ende der Fällung
Stärkekleister	5	27
Lösliche Stärke	12	60
Erythrodextrin	45	80
Glykogen	55,5	55
Lösliches Glykogen	44	50
Erythrodextrin	44	80
Achroodextrin	80	80

Gegen Säuren und Alkalien verhält sich das Glykogen ähnlich wie die Stärke. Von Alkalien wird es in wässeriger Lösung nur langsam angegriffen[2], von Säuren wird es bald gespalten[3].

Bei der Einwirkung von Kalilauge entsteht ein nicht opalisierendes Dextrin, das sich mit Jod noch rot färbt (Gemisch eines Achroodextrins mit unverändertem Glykogen?).

Bei der Einwirkung von Säuren verschwindet zuerst die Opalescenz, es entsteht ein „lösliches Glykogen" und ein Erythrodextrin, von denen das erstere durch Ammoniumsulfat gefällt wird, das letztere nicht. Dann verschwindet die Jodreaktion, die Lösung enthält bald Dextrin und reduziert, es bildet sich Isomaltose[4], nach einiger Zeit ist das Glykogen vollkommen in Traubenzucker übergeführt[5]. Mit dieser Spaltung ist aber auch wie bei der Stärke eine Reversion verbunden, die auch hier zu beachten ist, wenn man die Menge Zucker bestimmen will, die bei der Spaltung des Glykogens entsteht. Stets findet man weniger Traubenzucker, als man nach der Formel $C_6H_{10}O_5$ oder $6\,C_6H_{10}O_5 + H_2O$ berechnet. Erstere fordert für 100 Teile Glykogen 111,1 Teile Traubenzucker, letztere 108,0 Teile. Külz und Borntträger fanden 103,2—106,8, Pflüger und Nerking etwa 104 Teile. Ähnliche Werte fand auch F. Böhmann in nicht veröffentlichten Versuchen.

Auch die Veränderungen, welche das Glykogen durch Diastase und Maltase erfährt, sind sehr ähnlich denen der Stärke. Bei Einwirkung von Speichel auf Glykogen verschwindet die Opalescenz und Jodreaktion, es entstehen Achroodextrine, neben ihnen Isomaltose und Maltose. Durch die vereinigte Wirkung der Diastase

1) Christine Tebb, The Journ. of Physiol. 22, 423, 1898.

2) M. v. Vintschgau und J. Dietl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 13, 253 (1876), 17, 154 (1878). J. Nerking, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 81, 8 (1900).

3) Christine Tebb, The Journ. of Physiol. 22, 424 (1897). J. Nerking, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 88, 1 (1901).

4) Max Cremer, Zeitschr. f. Biol. 31, 181 (1895).

5) F. Külz und A. Borntträger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 24, 28 (1881).

und Maltase des Blutserums[1]) wird das Glykogen zum größten Teil in Traubenzucker übergeführt, zum kleineren Teil bleibt Achroodextrin ungespalten.

Da solche Fermente, wie wir noch später sehen werden, außer im Blut auch in der Lymphe und in den Zellen der Organe selbst enthalten sind, so kann das Glykogen, wenn man die dem Körper entnommenen Organe nicht sofort in siedendes Wasser wirft, angegriffen werden und in um so höherem Maße, je sorgfältiger man die bluthaltigen Organe vor der Verarbeitung zerkleinert, z. B. einen Muskel durch die Fleischmaschine schickt. Dann wird man ein Glykogen enthalten, das mit Dextrinen verunreinigt ist.

Auf eine Verunreinigung des Glykogens mit Amylodextrin läßt sich vermutlich die blauviolette Farbe zurückführen, die man fälschlich als charakteristisch für das Muskelglykogen[2]) angibt, die man aber auch beim Glykogen aus der Leber von Kaninchen beobachten kann, wenn man sie reichlich mit gekochter Stärke gefüttert hat.

Die genaue Bestimmung der Menge des Glykogens in den Organen stößt auf sehr große Schwierigkeiten; jede der bisher angegebenen Methoden, um deren Prüfung sich besonders E. Pflüger verdient gemacht hat, ist mit mehr oder weniger großen Fehlern behaftet.

Anfangs verfuhr man so, daß man die Organe, wie bei der Darstellung des Glykogens, mit Wasser völlig zu erschöpfen suchte, die Wasserauszüge einengte, mit Brückes Reagens das in Lösung gegangene Eiweiß fällte, filtrierte, aus dem Filtrat das Glykogen abschied, es sammelte, wusch und wog. Dann kam die folgende von E. Külz etwas weiter ausgebaute Methode von E. Brücke, die auch heute noch für viele Zwecke brauchbar ist.

Verfahren zur Bestimmung des Glykogens nach E. Brücke-Külz. 25 g Leber werden auf einer vorher tarierten Schale rasch abgewogen und in eine Schale mit etwa 100 ccm siedendem Wasser geworfen. Nachdem die Leber koaguliert ist, wird das Wasser in ein etwa 300 ccm fassendes Becherglas abgegossen. Die Leber wird in der Reibschale zerquetscht und mit dem abgegossenen Wasser in die Porzellanschale zurückgebracht. Auf stark kochendem Wasserbade wird die Flüssigkeit mit dem Leberbrei in der Porzellanschale erhitzt und mit 5 ccm einer 20%igen Kalilauge versetzt. Sobald sich die Lebersubstanz gelöst hat, wird die Flüssigkeit in das vorher benutzte Becherglas abgegossen. Ungelöst gebliebene Klümpchen werden in einer kleinen Reibschale mit Glas zerquetscht, mit wenig Wasser in die Schale zurückgebracht und mit wenigen Tropfen Kalilauge auf dem Wasserbade gelöst; diese Lösung wird mit der vorherigen vereinigt, die Schale mit kleinen Mengen Wasser nachgespült. Die Kalilösung wird im Becherglase unter vorsichtigem Umrühren mit dem Glasstab im Strome der Wasserleitung völlig abgekühlt. Durch Übersättigen mit Salzsäure und Zusatz von Jodkaliumjodquecksilber werden die Albuminate vollkommen gefällt. Wenn sich der Niederschlag gut absetzt und die über ihm befindliche Flüssigkeit mit Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber keinen Niederschlag mehr gibt, wird in ein grosses Becherglas abfiltriert. Nach völligem Ab-

[1]) F. Röhmann-L. Borchardt, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**, 277 (1903). Em. Bourquelot-E. Gley, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **47**, 247 (1895). R. Böhm-F. A. Hofmann, Arch. f. experim. Pathol. **7**, 489 (1877), **10**, 1 (1879).

[2]) Naunyn, Arch. f. experim. Pathol. **3**, 97 (1875).

tropfen wird der Niederschlag mit Wasser, welchem Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber zugesetzt war, gewaschen, der Niederschlag samt Filter in einer Reibschale mit Wasser verrieben, durch Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber wieder völlig ausgeschieden, durch ein neues Filter filtriert und wieder mit reagenshaltigem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und mit dem doppelten Volumen 96 %igem Alkohol gefällt. Das Glykogen wird auf ein nicht gewogenes Filter gebracht, mit Alkohol und Äther gewaschen, vom Filter in das Becherglas gespült, in Wasser völlig gelöst, mit wenigen Tropfen Essigsäure versetzt und durch das zuletzt benutzte Filter filtriert. Das Filter wird mit Wasser sorgfältig ausgewaschen, das Filtrat mit den Waschwässern durch Alkohol wieder gefällt. Nach gutem Absetzen des Niederschlages wird das Glykogen auf einem im Wiegegläschen getrockneten und gewogenen Filter gesammelt, mit Alkohol und Äther behandelt, erst auf dem geschützten Wasserbade, dann im Luftbade bei 100—110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. Man macht eine Aschenbestimmung und überzeugt sich durch eine Kjeldahlbestimmung vom Fehlen eines Stickstoffgehalts.

Die Fehler, welche diesen beiden Methoden anhaften, sind die folgenden.

Durch Extraktion mit Wasser läßt sich, wie schon Seegen wußte, nicht alles Glykogen aus den Organen gewinnen. Als Beispiele dienen zur Bestätigung ähnlicher Beobachtungen von E. Pflüger die folgenden Zahlen.

Eine Leber lieferte beim Auskochen mit Wasser 8,76 %, beim darauf folgenden Digerieren im geschlossenen Topfe noch 3,29 % und, wenn man den Rückstand nach Külz in Kalilauge löste, noch 0,36 % Glykogen. In einem anderen Falle erhielt ich beim Auskochen und nachfolgenden Digerieren im geschlossenen Topf 3,66 %, in dem Rückstand nach dem Aufschließen mit Kalilauge noch 0,21 % Glykogen.

Die Külzsche Methode muß also höhere Werte geben als die Brückesche, bei der nur mit Wasser ausgekocht wurde. Schließt man aber den Rückstand nachträglich mit Kalilauge auf und addiert die hierbei gefundenen Zahlen zu denen des Wasserextraktes, so erhält man zwischen beiden geringe, wechselnde Unterschiede.

Datum 1886	Glykogen Prozente		Summe von a und b	Glykogen nach Külz
	Wasserextraktion	im Rückstand nach Aufschließen mit KOH		
	a	b		
5. Mai . . .	5,92	2,06	7,98	8,15
25. März . . .	5,99	2,66	8,65	8,79
30. März . . .	6,36	1,88	8,24	7,61
7. Mai . . .	15,40	1,25	16,65	15,70
14. Mai . . .	16,76	2,16	18,92	18,58

Trotzdem man auf diesen beiden Wegen zu meist nicht sehr erheblich abweichenden Zahlen gelangt, so sind doch die erhaltenen Werte bedeutend zu niedrig.

Bei dem Verfahren nach Külz können, wie schon Külz selbst zeigte, Verluste eintreten. Durch das Erhitzen in der stark alkalischen Lösung kann das Glykogen angegriffen werden. Weiter treten auch

dadurch Verluste ein, daß der durch Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber erzeugte Niederschlag Glykogen mit niederreißt, das auch beim wiederholten Lösen und Fällen nicht wiedergewonnen wird. Es war deshalb, wie Pflüger mit Recht hervorhebt, auffallend, daß E. Külz bei Kontrollversuchen relativ sehr günstige Resultate erhielt.

Ich selbst fand folgendes:

100 g einer glykogenfreien Rindsleber wurden mit Hilfe von 4 g Kalihydrat in Wasser gelöst.

a) zu 25 ccm der Leberlösung wurden gesetzt 2,197 g Glykogen und auf 100 ccm aufgefüllt, ohne Erwärmen mit Brückes Reagens gefällt etc.; wiedergefunden 2,070 g Glykogen, Verlust 5,8 %.

b) 12,5 ccm der Leberlösung mit derselben Menge Glykogen etc.; wiedergefunden 2,066 g Glykogen, Verlust 5,9 %.

c) 25 ccm der Leberlösung mit derselben Menge Glykogen in 100 ccm eine Stunde auf Wasserbad erwärmt, wiedergefunden 1,919 g Glykogen, Verlust 12,2 %.

In zwei anderen ähnlichen Versuchen betrugen die Verluste, wenn man das Glykogen aus der alkalischen Leberlösung, ohne zu erwärmen, wieder zu gewinnen suchte, 7—10 %; erwärmte man das Glykogen in der Leberlösung eine Stunde auf dem Wasserbade, so betrug der Verlust 12—20 %.

Man muß demnach bei der Beurteilung der nach der älteren Brückeschen und der Brücke-Külzschen Methode gemachten Bestimmungen sich gegenwärtig halten, daß sie mit großen Fehlern behaftet sind. Ohne weiteres wertlos sind darum die mit ihnen gemachten Arbeiten nicht, besonders wenn es sich um Vergleichsbestimmungen handelt und die Unterschiede, auf die es ankommt, größer sind als die Fehler der Methoden.

Eine weitere Methode zur Bestimmung des Glykogens, die neuerdings von Pflüger[1]) im Anschluß an ähnliche Verfahren von Cl. Bernard, Pavy, Seegen und Kratschmer ausgearbeitet wurde, besteht darin, daß man aus den mit Kalilauge erhaltenen Lösungen der Organe das Glykogen durch Alkohol fällt, den Glykogenniederschlag in Traubenzucker überführt, indem man ihn mit 2% HCl während drei Stunden in kochendem Wasserbade erhitzt und den Traubenzucker titrimetrisch oder gravimetrisch bestimmt. Die Methode ist bisher nur für den Muskel ausgearbeitet. Nach den Erfahrungen E. Pflügers ist zu erwarten, daß sie hier erheblich bessere Resultate gibt als die von E. Brücke-Külz.

2. Bildung des Glykogens in der Leber.

Wenn wir uns das Glykogen auf Grund des Säureabbaues als ein Molekül vorstellen dürfen, in welchem wie in der Stärke Hexosenmoleküle glykosid- oder ätherartig miteinander verknüpft sind, so werden wir es für im höchsten Grade wahrscheinlich halten, daß das Glykogen im Körper aus den Hexosen der Nahrung entsteht oder solchen Stoffen, welche im Stoffwechsel Hexosen liefern. Dies wird

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **96**, 94 (1903).

denn auch von keinem Physiologen mehr bezweifelt. Wer jemals Versuchsreihen angestellt hat, bei denen er die Lebern zweier Tiere verglich, von denen das eine mehrere Tage gehungert hatte, das andere vor dem Versuche reichlich mit Kohlehydraten, Stärke oder Rohrzucker gefüttert wurde, wird überrascht gewesen sein von dem Unterschiede, den beide Lebern schon beim äußeren Anblick zeigten: die eine klein, dunkel gefärbt, fest, mit scharfen Rändern, die andere groß, blaß durchscheinend und brüchig, stumpfrandig, die eine enthält vielleicht 0,5—1 % Glykogen. Und diese außerordentlich große Veränderung tritt innerhalb weniger Stunden nach der Darreichung der Kohlehydrate ein. So sehr dies schon den ersten Beobachtern[1]) dafür zu sprechen schien, daß das gefütterte Kohlehydrat in Glykogen umgewandelt worden war, so mußte doch ein Einwand berücksichtigt werden. Wir werden später sehen, daß sich im tierischen Organismus Zucker aus Eiweiß bilden kann. Also auch das Versuchstier, welches Zucker erhielt, konnte vom Augenblick der Zuckerfütterung bis zu seinem Tode Eiweiß zersetzen, wenn nicht das der Nahrung, dann das seines eigenen Körpers. Kann nicht das sich zersetzende Eiweiß das Material für die Glykogenbildung liefern? Kommt es nicht vielleicht nur deswegen zur Ablagerung von Glykogen in der Leber, weil das Nahrungsbedürfnis des Körpers auf Kosten der gefütterten Kohlehydrate befriedigt wird, so daß das aus Eiweiß entstehende Glykogen als Reservestoff abgelagert werden kann („Ersparnistheorie“)[2])? Daß dieser Einwand nicht berechtigt ist, wurde erst durch Versuche von C. Voit[3]) und seinen Schülern mit Sicherheit bewiesen. Tiere, bei denen durch Hunger der Glykogengehalt der Lebern auf ein durch frühere Versuche bekanntes Minimum herabgedrückt worden war, erhielten in ihrer Nahrung entsprechend große Mengen verschiedener Kohlehydrate. Dann wurden sie getötet, der Glykogengehalt der Lebern wurde bestimmt und gleichzeitig berechnet, wieviel Glykogen sich günstigstenfalls aus der Menge Eiweiß hätte bilden können, die vom Beginn der Fütterung bis zum Tode des Tieres im Körper zersetzt wurde. Ein Vergleich zeigte, daß die Mengen von Glykogen, die sich schon 8 Stunden nach Fütterung sehr großer Mengen von Traubenzucker, Lävulose, Rohrzucker und Maltose in der Leber anhäuften, so groß waren, daß sie nicht aus zersetztem Eiweiß, sondern nur aus den Kohlehydraten direkt entstanden sein konnten. Nach Aufnahme von großen Mengen Galaktose und Milchzucker fand sich bei weitem weniger Glykogen, von dem nicht einmal mit Sicherheit gesagt werden konnte, ob es von diesen Zuckerarten herstammte. Um eine Vorstellung von dem verschiedenen Verhalten der verschiedenen Zuckerarten zu geben, sei die folgende Tabelle von Voit angeführt.

---

[1]) Pavy, Tscherinoff, Cl. Bernard, F. W. Dock, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 571 (1872). E. Külz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 1 (1881). Praussnitz, Zeitschr. f. Biol. **26**, 377 (1890).

[2]) Luchsinger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 289, 1874.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **28**, 245 (1891). Erwin Voit, Zeitschr. f. Biol. **25**, 543 (1889).

Bildung von Glykogen in der Leber nach Kohlehydratfütterung.

Tier	Zucker gefüttert	Glykogen in Leber g	Glykogen in Leber Prozent	Auf 1 kg Körpergewicht Glykogen g
Huhn	50 g Traubenzucker	5,37	15,3	31
Kaninchen . .	80 g „	9,27	16,8	40
Huhn	60 g Rohrzucker	4,94	13,3	30
Kaninchen . .	55 g „	4,35	7,4	17
„	60 g „	8,50	12,0	21
„	30 g „	4,06	6,5	21
Huhn	54,8 g Lävulose	3,99	10,5	24
Kaninchen . .	54,8 g „	5,27	9,1	21
Huhn	60 g Maltose	4,07	10,4	23
Kaninchen . .	60 g „	4,13	8,1	19
Huhn	55 g Galaktose	0,67	1,3	3
Kaninchen . .	68,2 g „	0,87	1,5	3
Huhn	32 g Milchzucker	0,12	0,2	0,5
Kaninchen . .	32 g „	0,14	0,4	0,7
	48 g „	0,87	1,7	4,0
	50 g „	2,18	3,6	7,0

Ähnliche Unterschiede zeigt eine Versuchsreihe von E. Külz am Huhn.

Die Leber enthielt Glykogen nach Eingabe von

Dextrose	1,02—1,25 g,	d. h.	6,28—6,99%,
Lävulose	0,68—1,82 „	„ „	3,14—8,45%,
Rohrzucker	1,77—1,52 „	„ „	8,03—8,45%,
Galaktose	0,01—0,99 „	„ „	0,07—5,47%,
Milchzucker	0,17—0,77 „	„ „	1,11—4,05%.

Als Glykogenbildner treten uns hier entgegen der Traubenzucker und die Lävulose, sowie die beiden Disaccharide, welche vor ihrem Übertritt ins Blut in diese beiden Hexosen gespalten werden, der Rohrzucker und die Maltose.

Die Glykogenbildung nach Fütterung von Galaktose ist in den Versuchen von Voit bei Kaninchen so gering, daß sie durch die Ersparnistheorie erklärt werden kann. In Versuchen von E. Weinland[1]) trat bei einem Kaninchen nach Galaktosefütterung eine reichliche Glykogenbildung ein, bei einem anderen nicht. In den Versuchen, die E. Külz am Huhn mit Galaktose anstellte, war das Ergebnis ein schwankendes. Als positiv im Sinne einer Glykogen-

[1]) Zeitschr. f. Biol. **40**, 374 (1900).

bildung ist ein Versuch von Kausch und Socin[1]) beim Hunde zu betrachten. In jedem Fall ist aber die Glykogenbildung nach Fütterung von Galaktose im Durchschnitt geringer als nach Fütterung von Traubenzucker und Lävulose.

Die Versuche mit Milchzucker ergaben bei Kaninchen und Hühnern ebenfalls schwankende Resultate. Dagegen erhielten Kausch und Socin bei Hunden nach Fütterung von Milchzucker eine recht ansehnliche Bildung von Glykogen. Die negativen Versuche nach Fütterung von Milchzucker können vielleicht dadurch erklärt werden, daß in diesen Versuchen die Bedingungen für eine Spaltung in der Darmschleimhaut ungünstig waren. Der Milchzucker war vielleicht, anstatt resorbiert zu werden, zum Teil im Darme vergoren.

Mit Sicherheit also entsteht Glykogen aus d-Glykose und d-Fruktose, wahrscheinlich auch aus d-Galaktose, wenn auch in geringerem Umfange. Die Bildung von Glykogen aus Galaktose muß mit einer sterischen Umlagerung im Galaktosemolekül verbunden sein. Denn auch aus dem durch Galaktosefütterung gebildeten Glykogen entsteht bei der Spaltung nur Glykose. Die Umlagerung wäre die entgegengesetzte, wie sie erfolgt, wenn sich der Milchzucker in der Milchdrüse aus Traubenzucker bildete (vgl. S. 158).

Was nun die anderen bisher untersuchten Zuckerarten betrifft, so enthält die Leber von Kaninchen und Hühnern nach Fütterung von d-Mannose, Sorbose, l-Xylose, l-Arabinose und Rhamnose kleine Mengen von Glykogen, deren Entstehung man durch die Ersparnistheorie erklären kann, bei den Pentosen wohl sogar durch diese erklären muß, da das gefundene Glykogen dasselbe ist wie nach Fütterung mit Traubenzucker und die Bildung eines — sit venia verbo — Sechskohlenstoffglykogens aus einem Fünfkohlenstoffzucker schwer verständlich wäre[2]). Nach Eingabe von d- und r-Arabinose trat beim Kaninchen keine Glykogenbildung ein[3]), was in Übereinstimmung mit der früher erwähnten Tatsache steht, daß diese Zucker im Organismus schlechter verwertet werden als die l-Arabinose; die in den betreffenden Versuchen verbrannten Mengen Zucker genügten nicht, um eine sichtbare Menge Glykogen einzusparen.

Durch die Ersparnistheorie läßt sich auch die Ansammlung der verhältnismäßig kleinen Mengen Glykogen erklären, die sich nach Aufnahme von Glyzerin[4]) in der Leber ablagern.

3. Der Abbau des Glykogens in der Leber.

Das Glykogen wird, wie bereits erwähnt, durch Diastase in ganz ähnlicher Weise gespalten wie die Stärke, und die hierbei ent-

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. **31**. 398 (1893).

[2]) Cremer, Zeitschr. f. Biol. **29**, 484 (1892). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 393 (1901).

[3]) C. Neuberg und J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 54 (1902).

[4]) S. Weiß, Wien. Sitzgsb. 67, III. Wien 1873. Luchsinger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **8**, 289 (1874).

stehenden Achroodextrine und die Maltose werden durch Maltase in Traubenzucker übergeführt.

Blut und Lymphe enthalten diese beiden Fermente. Es ist also undenkbar, daß Glykogen im gelösten Zustande in den Flüssigkeiten des Körpers existieren kann. Würde Glykogen auf irgend einem Wege in die Blut- oder Lymphbahnen hineingelangen, so würde es sehr schnell der Saccharifikation anheimfallen. In Übereinstimmung hiermit beobachteten R. Böhm und F. A. Hofmann[1]), daß bei aufgebundenen Katzen Glykogen, das in Blutgefäße eingespritzt wurde, zum Teil als Zucker und Achroodextrin im Harn erschien. Warum diese Stoffe nicht von der Leber abgefangen wurden, wollen wir nicht erörtern. Daß das Glykogen auch in den Lymphbahnen saccharifiziert wird, wurde von F. Röhmann nachgewiesen[2]).

Glykogen oder ein dem Glykogen sehr ähnlicher Stoff findet sich nun zwar nicht im Blutplasma, aber in den farblosen Elementen des Blutes und des Eiters in sehr kleinen und wechselnden Mengen[3]). Es läßt sich in diesen mikrochemisch mit Hilfe der Jodreaktion nachweisen, ist aber auch von Huppert aus dem Blut und Eiter dargestellt und analysiert worden. Sein Verhalten zu Jod, seine elementare Zusammensetzung, sein optisches Verhalten waren dasselbe wie das des Glykogens. Nach Gabritschewsky entsteht es in den Leukozyten aus Traubenzucker und angeblich auch aus Pepton, das die Leukozyten aus der Umgebung aufgenommen haben.

Wir sehen also, daß hier Zellen Glykogen enthalten können, wenn sie auch rings von einer fermenthaltigen Flüssigkeit umspült sind. Ja, es bietet auch keine Schwierigkeiten, sich vorzustellen, daß Glykogen in einer fermenthaltigen Zelle liegen kann. Wir brauchen uns nur an Pflanzenzellen zu erinnern, in denen in nächster Nachbarschaft, aber doch räumlich getrennt, Stoffe nebeneinander liegen, die, wenn sie zusammengebracht werden, miteinander reagieren. Ähnlich wie in den bitteren Mandeln Amygdalin und Emulsin voneinander getrennt sind, so sind nach der Ansicht von Cl. Bernard[4]) auch Glykogen und Ferment in der Leber räumlich voneinander getrennt. Durch gewisse Vorgänge in der Leber, die unter dem Einfluß des Nervensystems stehen, kommen beide miteinander in Berührung. Dann wird das Glykogen fermentiert, es bildet sich Zucker.

Dies geschieht unter anderem, sobald man ein Tier tötet. Während des Lebens enthält die Leber nur kleine Mengen von Zucker, die etwa seinem Blutgehalte entsprechen und von dem Ge-

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. **7**, 489 (1877).

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 157 (1892).

[3]) G. Salomon, Deutsche med. Wochenschr. 1877, Nr. 8. Gabritschewsky, Arch. f. experim. Pathol. **28**, 272 (1891). Czerny ebenda **31**, 190 (1893). Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 144 (1894). Dastre, Compt. rend. de la Soc. de Biologie [X], II, 1895. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **120**, 1366 (1895). Kaufmann ebenda 567.

[4]) Leçons sur le diabète Paris 1877, p. 367.

halt der Leber an Glykogen unabhängig sind. Nach dem Tode nimmt der Zuckergehalt der Leber zu[1]).

Cl. Bernard[2]) gibt z. B. folgende Zahlen:

Es enthält die Leber

eines Hundes		eines Kaninchens	
im Augenblick des Todes	2,4 ‰	im Augenblick des Todes	0,8 ‰
nach 5 Minuten	5,6 „	nach 10 Minuten	6,4 „
nach 30 Minuten	10,0 „	nach 7 Stunden	16,0 „
		nach 24 Stunden	21,0 „

Es ist von Seegen behauptet worden, daß dieser Zucker nicht aus dem Glykogen entsteht, sondern aus Eiweißstoffen oder sogar aus Fett.

Seegen glaubte gefunden zu haben, daß der Zucker in der Leber nach dem Tode zunimmt, ohne daß das Glykogen eine Abnahme zeige. Das ist aber, wie schon Versuche von R. Böhm und F. A. Hofmann und Girard gezeigt haben, durchaus unrichtig.

Ich selbst kann die folgenden bisher nicht veröffentlichten Versuche anführen. Die Leber wurde dem getöteten Tier möglichst schnell entnommen und nach Entfernen der Gallenblase in Stücke geschnitten oder durch die Fleischmaschine geschickt. Ein Teil wurde abgewogen und zur Bestimmung des Glykogens nach der Kalimethode (s. o.) in eine Schale mit siedendem Wasser geworfen. Eine größere gewogene Portion wurde zur Bestimmung des Zuckers in einen Topf mit siedendem Wasser gebracht.

Die Bestimmung des Zuckers in der Leber. Die Leber wurde bis zum Verschwinden der Glykogenreaktion ausgekocht. Der Rückstand blieb mit Wasser unter Zusatz von Thymol bis zum nächsten Tage auf dem Wasserbade stehen, wurde dann noch einmal ausgekocht und durch Leinwand abgepreßt. Die wässerigen Auszüge wurden vereinigt in schwach essigsaurer Lösung in flachen Schalen erst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbad eingeengt und mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, noch einmal in etwas Wasser gelöst und wieder gefällt. Dann wurde der Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Die Alkoholextrakte wurden abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, zur Entfernung des Fettes etc. mit Äther geschüttelt, der gelöste Äther verjagt, die wässerige Lösung auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, filtriert und mit Knappscher Lösung titriert.

Abnahme von Glykogen und Zunahme von Zucker in der Leber nach dem Tode.

Datum		Leber			
		Gewicht	Glykogen %	Zucker %	
6. Nov. 1886	Tod durch Halsschnitt,	209	19,54	0,38	5. Nov. Hund. Morgens 50 g Zwieback und 100 g Zucker. Abends 50 g Zucker.
	nach 30 Minuten		14,90	1,2	

[1]) J. Seegen und F. Kratschmer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 467 (1881). H. Girard, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**, 294 (1887).

[2]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **84**, 1201 (1877).

Datum		Leber			
		Gewicht	Glykogen %	Zucker %	
12. Nov. 1886	Tod durch Halsschnitt, nach 70 Minuten	170	19,30 18,19	0,15 0,38	7., 8., 9. Nov. Der Hund hungert. 10. Nov. 50 g Zwieback. 11. Nov. Morgens 50 g Zwieback und 50 g Zucker. Abends 100 g Zucker.
15. Nov. 1886	Tod durch Genickstich, nach 30 Minuten		9,35 8,34	0,32 1,22	Hund hungert. 14. Nov. 50 g Zwieback und 50 g Zucker. Abends 100 g Zucker.
30. Nov. 1886	Unmittelbar nach dem Tode, nach 30 Minuten		5,97 5,55	0,45 1,16	29. Nov. Zwieback und Zucker.
9. Febr. 1887	Tod durch Halsschnitt, nach 2 Stunden		3,83 3,23	0,55 1,03	8. Februar. Hund wird morgens und abends mit Fleisch gefüttert.
31. Jan. 1887	Tod durch Halsschnitt, nach 20 Minuten		1,69 1,37	0,59 —	29. Januar. Hund reichlich mit Fleisch gefüttert, ebenso 30. Januar nachmittags 5 Uhr.
	Unmittelbar nach dem Tode, später		9,80 8,44	0,22 1,78	Kaninchen.

In allen diesen Versuchen steht einer Zuckerzunahme eine Glykogenabnahme[1]) gegenüber.

Der Zucker, der hier in der Leber bald nach dem Tode entsteht, ist fast ausschließlich Traubenzucker[2]). Es gelingt aber wenigstens in einer Anzahl von Fällen Isomaltose bezw. Maltose in kleinen Mengen nachzuweisen. Auch Dextrine sind in der Leber in kleinen Mengen vorhanden (s. u.). Auf ihre Anwesenheit können die Unterschiede zurückgeführt werden, welche die Summe von Glykogen und Zucker einige Zeit nach dem Tode im Vergleich zur Zeit unmittelbar nach dem Tode zeigt z. B. im Versuch vom 6. und 12. November 1886.

Zerkleinert man eine glykogenreiche Leber und läßt man sie nach Zusatz von Wasser und einem Antiseptikum in der Wärme stehen, so lassen sich die Dextrine leicht darstellen. Der Zucker ist

[1]) Vgl. J. Bang, M. Ljungdahl, V. Bohm, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 408 (1907).

[2]) Siehe L. Borchardt-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**, 259 (1903).

auch hier fast ausschließlich Traubenzucker. Die Umwandlung, welche das Glykogen unter dem Einfluß der in der Leber enthaltenen Fermente erfährt, ist die gleiche, wie sie nach Röhmann[1]) von den Fermenten des Blutes bewirkt wird.

Wie das Glykogen aus Traubenzucker bezw. Lävulose entsteht, so wird es in der Leber auch wieder in Traubenzucker übergeführt und zwar durch Fermente, welche sich in nichts von den entsprechenden Fermenten des Blutes — Diastase und Maltase — unterscheiden.

Wenn wir annehmen sollen, daß Zucker in der Leber noch in anderer Weise sich bilde als durch Verzuckerung von Glykogen, so müßten uns Tatsachen hierzu zwingen. Seegen glaubte nicht nur gefunden zu haben, daß das Glykogen nicht abnimmt, sondern daß auch die Summe des Zuckers und der Substanzen, welche beim Kochen mit Säuren Zucker liefern, in der Leber nach dem Tode zunimmt[2]). Auch diese Angabe ist nicht richtig. Gegen sie lassen sich schwerwiegende Bedenken geltend machen[3]). Ich selbst habe mich zur Bestimmung der Gesamtkohlehydrate in der Leber der folgenden Methode bedient, in welcher gewogene Mengen der Lebersubstanz mit Salzsäure gekocht werden und der gebildete Zucker nach Entfernung der Eiweißstoffe titriert wird.

Bestimmung der Gesamtkohlehydrate in der Leber. Die Leber wird zur Zerkleinerung und gleichmäßigen Mischung zweimal durch die Fleischmaschine geschickt. Von dem Brei werden auf einer kleinen Handwage in vier tarierten Hofmeisterschen Schälchen etwa 10 g auf Zentigramme genau abgewogen. Dann wird nacheinander ein jedes mit 100 ccm Salzsäure, welche 10, 15, 20, 25 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1,25 enthalten, in einer Reibschale verrieben und in ein Erlenmeyersches Kölbchen übergeführt. Die vier Kölbchen werden in den Dampftopf, wie solche zum Sterilisieren gebraucht werden, gestellt. Nach einer Stunde werden sie herausgenommen. Ist die Leber nicht vollkommen zerfallen, so wird die Masse noch einmal in der Reibschale verrieben und wieder in das Kölbchen zurückgebracht. Die Kölbchen werden im ganzen drei Stunden erhitzt; dann läßt man abkühlen und fügt aus einer Bürette starke Natronlauge hinzu, bis Curcumapapier eben gebräunt wird, säuert schnell mit Essigsäure an, dampft in saurer Lösung auf ein kleines Volumen und fällt mit 85—90%igem Alkohol. Der Niederschlag wird abfiltriert und wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Der Alkohol wird vorsichtig verdampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und zur Entfernung des Fettes mit Äther geschüttelt. Aus der wässerigen Lösung wird durch Erwärmen der Äther verjagt, dann kühlt man ab, fällt Peptone, schwefelhaltige Substanzen u. a. mit Salzsäure und Phosphorwolframsäure, mißt, filtert einen aliquoten Teil ab, macht die Lösung schwach alkalisch, füllt wieder auf ein bestimmtes Volumen auf und bestimmt den Zucker durch Titrieren mit Knappscher Lösung. Man erhält vier Proben mit wechselndem Zuckergehalt und nimmt den höchsten Wert als den richtigen.

Beispiel. Es werden folgende Proben aufgestellt:

10,69 g	Leber	mit	10 ccm	Salzsäure	in 100 ccm	— 6,74 %	Traubenzucker
10,24 g	„	„	15	„	„	7,02 %	„
10,66 g	„	„	20	„	„	6,23 %	„
10,15 g	„	„	25	„	„	6,15 %	„

Durch Kontrollversuche, in denen bestimmte Mengen von Glykogen zu Hühnereiweiß hinzugesetzt wurden, überzeugte ich mich von der Brauchbarkeit der Methode.

---

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**, 277 (1903).
2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 476 (1881).
3) Vgl. H. Girard, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**, 294 (1887). Seegen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**, 527 (1887).

Es wurden für die Gesamtkohlehydrate, ausgedrückt als Traubenzucker, folgende Werte gefunden

30. Dezember 1886	bald nach dem Tode	5,9%	„Gesamtzucker“
	1½ Stunde später	5,8%	„
3. Januar 1887	bald nach dem Tode	6,9%	„
	1½—2 Stunden später	6,3%	„
13. Januar 1887	bald nach dem Tode	15,8%	„
	1½ Stunden später	14,0%	„

Eine Zunahme von Stoffen, aus denen beim Kochen mit Säuren Zucker entsteht, wie Seegen annimmt, findet also in der Leber nach dem Tode sicher nicht statt.

Eine andere Frage aber ist es, ob nicht in der Leber neben dem Glykogen noch Stoffe vorhanden sind, aus denen beim Kochen mit Säuren reduzierende Stoffe entstehen. Um mich hierüber zu orientieren, habe ich ähnlich, wie dies auch schon Seegen versucht hat[1]), die Werte, die man nach meiner Methode für die Gesamtkohlehydrate erhält, mit der Summe des in der Leber gefundenen und des aus dem Glykogen berechneten Zuckers verglichen. Ich legte der Rechnung die Annahme zugrunde, daß 100 Teilen Glykogen 107 Teile Traubenzucker entsprechen.

„Gesamtzucker“ im Vergleich zur Summe von Glykogen und Zucker in der Leber.

Vers.	Datum	Glykogen a	Zucker aus Glykogen berechnet b	Vorgebildeter Leber-Zucker c	b + c d	„Gesamtzucker“ e	$\frac{e-d\cdot100}{d}$	Bemerkungen
I	14. Febr. 87	11,01	11,78	0,35	12,13	15,79	30	Kaninchen mit Möhren gefüttert.
II		9,80	10,48	0,22	10,70	13,9	30	Kaninchen.
III	12. Jan. 87	12,63	13,51	—	—	15,8	—	Hund.
IV	9. Febr. 87	3,83	4,09	0,55	4,64	7,02	51	8. Febr. Morgens und abends Fleisch.
V	31. Jan. 87	1,69	1,81	0,59	2,40	3,93	63	29. I. u. 30. I. Nachm. reichlich Fleisch.
VI	21. Jan. 87	1,64	1,75	1,14	2,89	4,26	47	19. u. 20. I. Morgens mit Fleisch. Tod durch Halsschnitt.
VII	7. Febr. 87	1,25	1,36	0,43	1,79	2,27	27	5. und 6. I. Stark mit Fleisch gefüttert. Tod durch Halsschnitt.
VIII		5,85	6,26	1,91	8,17	9,43	15	Blutreiche Leber zermalen.
IX		1,68	1,80	1,98	3,78	5,76	51	Tod durch Genickstich. Leber nach 2 Stunden untersucht.
X		3,35	3,58	0,77	4,35	4,58	5,3	Hundeleber entblutet und mit Kochsalzlösung ausgewaschen.

[1]) Vgl. Centralbl. f. Physiol. **12**, 505 (1898).

Wie die Tabelle zeigt, wird stets bedeutend mehr Zucker bei der Bestimmung der Gesamtkohlehydrate gefunden, als dem Gehalt an Glykogen und direkt bestimmtem Zucker entspricht. Die Differenz ist zu groß, um nur auf die Fehler der Glykogenbestimmung zurückgeführt werden zu können. Es müssen außer dem Glykogen noch andere Stoffe in der Leber sein, welche beim Kochen mit Säuren Zucker liefern. Als solche kämen in erster Linie in Betracht Dextrine und Maltose.

Im Versuch IX, wo die blutreiche Leber erst zwei Stunden nach dem Tode untersucht wurde, war mit positivem Erfolge auf Dextrine untersucht worden, im Versuch X, in dem die Leber entblutet und mit Chlornatriumlösung ausgewaschen worden war, war die Differenz nur sehr klein.

Ob neben Dextrin und Maltose noch andere zuckerliefernde Substanzen vorhanden waren, müßten weitere Versuche zeigen. Nicht ohne Absicht waren zu den in der Tabelle aufgeführten Versuchen die Lebern von Hunden benutzt worden, die vorher stark mit Fleisch, also überwiegend mit Eiweiß gefüttert worden waren.

Auf jeden Fall aber sehen wir schon jetzt, daß, wenn man den Kohlehydratbestand eines Organs nur nach seinem Glykogengehalt beurteilt, wie dies bisher geschieht, und man das Glykogen nach Brücke-Külz bestimmt, man zu ganz falschen Vorstellungen kommen kann.

Zu beachten ist, daß die Zahlen für das Glykogen nach Fütterung mit Fleisch auffallend klein sind im Vergleich zu denen nach Fütterung mit Kohlehydraten.

Die Leber ist, wie sich aus unseren Betrachtungen ergibt, das Organ, in welchem die Kohlehydrate der Nahrung, wenn sie in einer den augenblicklichen Bedarf übersteigenden Menge zugeführt werden, in Form von Glykogen magaziniert werden und ebenso der Traubenzucker, wenn er sich, wie wir noch später erörtern werden, in einer den Bedarf übersteigenden Menge im Organismus aus Eiweiß bildet.

Über die Art und Weise, wie diese Synthese — Umwandlung von Dextrose bezw. Lävulose in Glykogen — erfolgt, wissen wir ebensowenig etwas sicheres wie über die Entstehung der Stärke aus Dextrose bezw. Lävulose im Chloroplasten. Hier fehlt uns vor allem noch die Kenntnis von dem Aufbau des Stärke- und Glykogenmoleküls. Versuche von Röhmann[1]), die später von Külz und Nebelthau[2]) bestätigt wurden, weisen darauf hin, daß diese Synthese durch Zufuhr von Aminosäuren und Ammoniaksalzen begünstigt wird. Auch bei dieser Synthese wird man an eine „Reversion“ denken, die vielleicht durch die vereinte Wirkung einer „Syn-Maltase“ und „Syn-Amylase“ bewirkt wird. Durchsichtig ist uns beim Tier wie bei der Pflanze der Abbau, der hier wie dort durch gleichartige Enzyme erfolgt[3]). Die Wirkung dieser Enzyme steht beim Tier

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 21 (1886).
[2]) Zeitschr. f. Biolog. **28**, 138.
[3]) Vgl. M. Bial, Arch. f. d. ges. Physiol. **55**, 434 (1893). Arch. f. Physiol. 1901, S. 249.

unter dem Einfluß des Nervensystems und auch bei den Pflanzen sind es gewisse Reize, die in bestimmten Organen die Bildung der Enzyme anregen und so die Umwandlung der Stärke bestimmen.

4. Bildung von Glykogen im Muskel.

Ist nun auch in der Leber, im Vergleich zu ihrer Masse, mehr Glykogen aufgespeichert als in irgend einem anderen Organ, so enthalten doch auch die Muskeln eine nicht unbedeutende Menge davon; sie schwankt etwa zwischen 0,2 und 1,8 %[1]). Berechnet man die Menge Glykogen, die in der Gesamtmuskulatur enthalten ist, so ist sie etwa so groß wie die der Leber.

Läßt man ein Tier hungern, so verschwindet das Glykogen aus den Muskeln. Bei Katzen enthielten

A. nach 6 und B. nach 12—14tägigem Hunger[2])

	Muskeln		Leber	
A.	0,04 %	bezw. 0,06 %	0	bezw. 0,43 %
	0,29 g	„ 0,23 g	0	„ 0,21 g
B.	0,05 %	„ 0,07 %	1,7	„ 1,14 %
	0,59 g	„ 1,06 g	0,68 g	„ 0,57 g

Hungernde Hühner[3]) enthielten nach sechs Tagen in ihrer Leber 0,0 bis 0,131 g Glykogen, der übrige Körper, also vorwiegend die Muskeln 0,042 bis 1,760 g.

Die Gesamtmenge des Glykogens kann also nach längerem Hunger im Muskel noch etwas größer bleiben als die der Leber.

Führt man nach dem Hunger Kohlehydrate mit der Nahrung zu oder füttert man reichlich mit Fleisch, so sammelt sich zunächst Glykogen in der Leber an und erst später beginnt der Glykogengehalt in den Muskeln zu steigen.

Aus dieser Art des Verschwindens beim Hunger und der Wiederansammlung bei der Fütterung könnte man zu der Ansicht kommen, daß der Muskel das Glykogen nicht selbständig bildet, sondern es von der Leber bezieht.

Noch mehr scheint hierfür eine andere Beobachtung zu sprechen. Der Muskel verbraucht unter gewissen Bedingungen das in ihm abgelagerte Glykogen bei der Tätigkeit. Das glaubte schon Cl. Bernard beobachtet zu haben, aber erst von Weiß und anderen[4]) Forschern nach ihm wurden zahlenmäßige Belege hierfür erbracht. Als Beispiele dienen die folgenden Zahlen, welche zeigen, wie das Gly-

---

[1]) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **2**, 97 (1869), **14**, 481 (1877).

[2]) G. Aldehoff. Zeitschr. f. Biol. **25**. 137 (1889).

[3]) Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol. **27**, 215 (1890). E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 1 (1899), **91**, 119 (1902). W. Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. **26**, 377 (1890). P. Jensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 514 (1902).

[4]) E. Manché, Zeitschr. f. Biol. **25**, 163 (1889). Morat-Dufourt, Arch. de physiol. **24**, 457 (1892).

kogen in dem aus dem Körper entfernten Muskel bei der Tätigkeit abnimmt[1]).

	Glykogengehalt der Froschmuskeln %			
ruhend	0,748	0,749	0,589	0,542
ermüdet	0,539	0,461	0,395	0,341

Nach einer Beobachtung von E. Külz[2]) ist nun kein Mittel mehr geeignet, den Glykogenvorrat der Leber zu erschöpfen als intensive Muskelarbeit. Bei einem Hunde, der einen schweren Wagen bis zur Erschöpfung gezogen hatte, fanden sich folgende Zahlen für das Glykogen:

	A.			B.		
Leber	0,16 %	im Ganzen	0,892 g	0,05 %	im Ganzen	0,199 g
Herz	0,62 „	„ „	2,14 g	0,14 „	„ „	0,239 g
Muskel	0,17 „	„ „	4,90 g	0,03 „	„ „	2,97 g

Das Glykogen ist aus der Leber bis auf äußerst geringe Mengen verschwunden. Auch in den Muskeln ist der Glykogengehalt gering, aber in der Gesamtmasse der Muskeln ist bedeutend mehr Glykogen enthalten, als in der Leber. Auch dies sieht so aus, als ob Glykogen zum Muskel hintransportiert wird. Dieser Transport könnte nur auf dem Wege des Blutstroms geschehen, und dies ist unmöglich, da das Blut, wie wir bereits gesehen haben, das Glykogen saccharifiziert. Die spärlichen Leukozyten, die als Träger von Glykogen in Betracht kommen könnten, sind ihrer Masse nach viel zu gering im Vergleich zu der Menge des Glykogens, das zu transportieren wäre.

Die Tatsachen lassen sich aber auch anders erklären. Dass sich nach Fütterung mit Kohlehydraten zuerst die Leber mit Glykogen erfüllt, kann darauf beruhen, daß das mit Zucker beladene Blut zuerst die Leber passiert und erst dann zu den Muskeln gelangt[3]). Die Hauptmenge der von den Pfortaderwurzeln aufgenommenen Kohlehydrate wird in der Leber abgefangen. Und was das Verschwinden des Glykogens aus der Leber bei der Muskeltätigkeit betrifft, so kann sie dadurch bedingt sein, daß der Stoffbedarf des Muskels im Zentralnervensystem einen Reiz auslöst, der, zur Leber fortgepflanzt, dort eine Verzuckerung des Glykogens herbeiführt. Nicht das Glykogen, sondern die aus ihm gebildeten Produkte werden mit dem Blutstrom zum Muskel geführt[4]).

Denn der Muskel kann seine Arbeit leisten unter Verbrauch von Zucker, der im Blutstrom zu ihm gelangt[5]). Das Glykogen ist

---

[1]) W. Marcuse-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 435 (1886).

[2]) Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Jubelschrift für E. Ludwig. Marburg 1890. Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 41 (1881).

[3]) Leon Popielski, Centralbl. f. Physiol. **14**, 193 (1900).

[4]) A. Dastre, Ref. Centralbl. f. Physiol. **9**, 443 (1895).

[5]) Morat und Dufourt, Arch. de physiol. **24**, 327 (1892). J. Seegen, Centralbl. f. Physiol. **10**, 185 (1896). Arch. f. Physiol. 1895, S. 242; 1896, S. 383. Jensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**. 514 (1902).

auch für ihn nur ein Reservestoff, den er angreift, wenn die Zufuhr im Blut für seinen Bedarf nicht ausreicht. Ist die Menge des Zuckers zu groß im Verhältnis zum augenblicklichen Bedarf des Muskels, so speichert er den Zucker, indem er ihn in ähnlicher Weise, wie dies die Leber tut, in Glykogen verwandelt [1]).

5. Abbau des Glykogens im Muskel.

Eine Abnahme des Glykogens im Muskel beobachtet man außer bei der Tätigkeit häufig auch nach dem Tode, wenn er, sich selbst überlassen, liegen bleibt und starr wird [2]).

Glykogengehalt der Muskeln

frisch	0,58 %	Frosch	frisch	0,49 %	Kaninchen
nach 1½ Stunden	0,30 „		starr	0,10 „	
frisch	0,70 „		frisch	0,53 „	
nach 3 Stunden	0,36 „		starr	0,11 „	
frisch	0,58 „		frisch	0,20 „	Katze
nach 5 Stunden	0,26 „		starr	0,05 „	

Unter gewissen, bisher nicht bekannten Bedingungen scheint aber auch die Starre ohne Abnahme des Glykogens eintreten zu können.

Die postmortale Abnahme des Glykogens im Muskel hat man ähnlich wie die in der Leber auf die Wirkungen von Enzymen zurückzuführen, welche hier wie dort das Glykogen verzuckern.

Schon Magendie [3]) wies ein solches Ferment nach, ebenso bezog O. Nasse [4]) auf die Wirkung eines solchen die Bildung des Zuckers, die man im Muskel nach dem Tode, sowie beim Tetanisieren des Muskels beobachtete [5]). Auf die Bildung von Zucker im Muskel kann man auch aus der Angabe von Seegen schließen, daß das Blut, welches aus dem Muskel bei elektrischer Reizung abströmt, zuckerreicher ist, als das in den Muskel hineinströmende — ähnlich wie auch bei Vivisektionen das Blut der Lebervene mehr Zucker enthält als das der Pfortader. Dieser Zucker [6]) scheint, wie in der Leber, überwiegend Traubenzucker zu sein. Die Hauptmenge bildet beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin Glykosazon, in geringerer Menge entstehen auch hier lösliche Osazone.

---

1) E. Külz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 64 (1881). Dastre, Centralbl. f. Physiol. **9**, 443 (1895). M. Laves, Inaug.-Diss. Königsberg 1886. Schmelz, Zeitschr. f. Biol. **25**, 180 (1889).

2) O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **2**, 97 (1869). M. Werther-F. Röhmann, **46**, 63 (1890).

3) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **23**, 189.

4) a. a. O. F. Kisch - O. Fürth, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 210 (1906).

5) Ranke, Tetanus, eine physiologische Studie. Leipzig 1865.

6) A. Panormoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 596 (1893). F. W. Pavy und R. S. Siau, The Journ. of physiol. **26**, 282 (1900).

Nach W. A. Osborne und S. Zobel[1]) soll die Hauptmenge der Osazone löslich sein. Nach Siau soll blutfreier, mit Alkohol behandelter Muskel nur Isomaltose bilden.

Diese letzteren Angaben sind aber vielleicht mehr auf die Anwesenheit von Dextrinen zu beziehen ebenso wie die Beobachtung von Pavy, nach welcher im Alkoholextrakt der Muskeln das Reduktionsvermögen beim Kochen mit Säuren zunimmt.

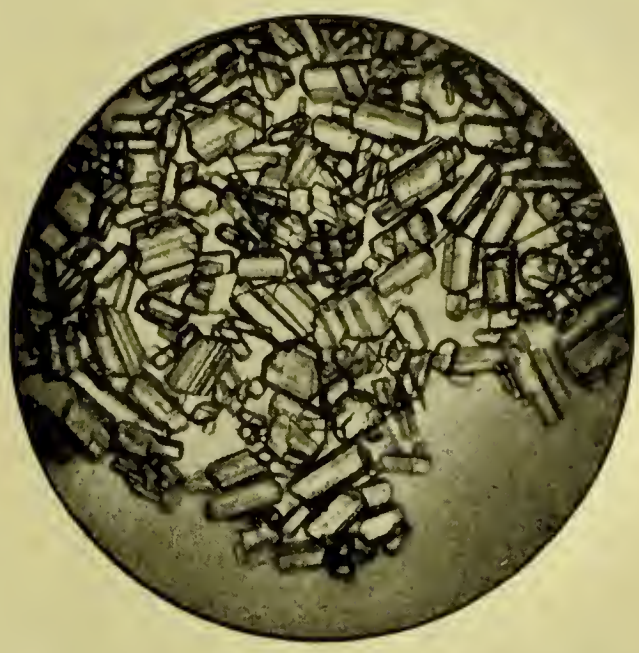


Fig. 20. Milchsaures Zink aus tetanisierten Froschmuskeln.

Bildung und Abbau des Glykogens erfolgen anscheinend in Leber und Muskel in ganz entsprechender Weise. In beiden werden die echten Glykogenbildner, für gewöhnlich Dextrose und Lävulose, in dasselbe Anhydrid (Glykogen) verwandelt; in beiden Organen findet, wenn ein Mangel an Kohlehydraten im Organismus eintritt, eine Saccharifikation des Glykogens durch Enzyme statt, welche in ihrer Wirkung der der im Blut enthaltenen Diastase und Maltase entsprechen.

Im Muskel können wir das Schicksal des aus dem Glykogen gebildeten, wie des im Blutstrom zugeführten Zuckers noch einen Schritt weiter erfolgen. Sowohl bei der Tätigkeit wie bei der Totenstarre entsteht Milchsäure. Es betrug z. B.

Milchsäure im Frosch-Muskel[2]):

in Ruhe	0,141	0,042	0,073	0,055	0,038
gereizt	0,208	0,134	0,122	0,190	0,095

Die Milchsäure ist überwiegend rechtsdrehend, ob nur rechtsdrehend, müßte noch einmal genauer untersucht werden, da manche Angaben über diese Säure und ihre Salze mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind und es immerhin möglich wäre, daß ähnlich wie bei der Gärung auch im Muskel rechtsdrehende und linksdrehende Säuren entstehen, aber nur die linksdrehende im Muskelstoffwechsel weiter verarbeitet wird. Die rechtsdrehende Milchsäure wird mit dem Blutstrom zur Leber geführt.

Die Menge der Milchsäure, die sich im Muskel findet, ist klein im Verhältnis zur Menge des verschwindenden Glykogens. Andere Abbauprodukte des Zuckers sind, abgesehen von der Kohlensäure, hier bisher nicht gefunden worden.

Eine ähnliche biologische Bedeutung besitzen und ähnliches biologisches Verhalten wie das echte Glykogen zeigen anscheinend

---

[1]) The Journ. of physiol. **29**. 1 (1903).

[2]) W. Marcuse-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 435 (1886).

auch die glykogenähnlichen Stoffe bei den einfachsten Vertretern der Organismenwelt. Nachweisen läßt sich dieses für das „Glykogen“ der Hefe.

Das „Glykogen“ der Hefe.

Gewisse Teile des Inhalts der verschiedenen Hefearten färben sich in bestimmten Zuständen des Wachstums[1]) in einer konzentrierten Jodjodkaliumlösung in ähnlicher Weise braun wie Glykogen. Errera nahm an, daß der Stoff, welcher diese Reaktion bedingt, Glykogen sei. Dies ist nun nach den Untersuchungen von E. Salkowski[2]) zwar nicht vollkommen richtig. Das „Hefeglykogen“ zeigt eine geringere Opaleszenz und ein geringeres Drehungsvermögen $[\alpha]_D + 173{,}7$ als Leberglykogen. Es geht aber wie dieses beim Kochen mit verdünnter Säure so gut wie quantitativ in d-Glykose über. Es zeigt auch in bezug auf die Art seiner Entstehung und seinem Verhalten im Stoffwechsel der Zelle eine weitgehende Ähnlichkeit mit echtem Glykogen.

Die Glykogenreaktion verschwindet binnen wenigen Stunden, wenn man der Hefe die Nahrung entzieht. Es wird unter Entwickelung von Kohlensäure verbraucht — „Selbstgärung“. Bringt man eine solche Karenzhefe in eine 5—10%ige Lösung von Traubenzucker oder Lävulose, so tritt sehr schnell wieder eine starke Jodreaktion auf, als Zeichen, daß sich Glykogen gebildet hat. Auch d-Galaktose und d-Mannose bedingen Glykogenbildung, aber anscheinend schwächer als Dextrose und Lävulose[3]). Die Fähigkeit, Galaktose und Mannose in Glykogen umzuwandeln, ist möglicherweise bei verschiedenen Hefen verschieden und vielleicht größer bei solchen, die auch diese Zucker zu vergären vermögen. Auch Disaccharide können das Material für die Glykogenbildung liefern, aber anscheinend nur dann, wenn die betreffenden Hefen die zur Spaltung der Disaccharide erforderlichen Enzyme enthalten. Aus Rohrzucker, aber nicht aus Milchzucker bildete sich in den Versuchen mit gewissen Hefen Glykogen. Ob laktasehaltige Hefen aus Milchzucker Glykogen bilden, scheint nicht untersucht worden zu sein.

Auch wenn die Nährlösungen eine Reihe anderer Stoffe enthalten, wie Mannit, Glyzerin, Polysaccharide und Peptone, bildet sich nach den Angaben Laurents Hefeglykogen. Für die Bildung aus Glyzerin ist hierbei der Zutritt von Sauerstoff zur Hefe erforderlich. Es besteht aber nach Cremer „ein gewaltiger Unterschied“ zwischen der Art der Glykogenanhäufung bei Anwesenheit der zuletzt erwähnten Stoffe und der gärungsfähigen Zucker. Ähnlich wie bei der Bildung des Leberglykogens sind nur diese direkte Glykogenbildner, während andere Stoffe indirekt durch „Sparwirkung“ die Glykogenbildung begünstigen.

---

[1]) R. Meissner, Chem. Centralbl. 1900, II, 771.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3325 (1894).
[3]) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol. **31**, 49 (1895), **32**, 183 (1895). Ergebnisse d. Physiol. **1**, S. 907 (1902).

Für die Umwandlung des Hefeglykogens verfügt die Hefezelle über eine Diastase und Maltase. Bei der Digestion der Hefe mit Chloroformwasser ebenso im Hefepreßsaft verschwindet das Glykogen und an seiner Stelle tritt Traubenzucker auf.

Aus allen diesen Beobachtungen können wir schließen, daß, ähnlich wie in der Leber und dem Muskel, sich in der Hefezelle bei reichlicher Zufuhr des geeigneten Materials — Zucker bestimmter Konfiguration — Glykogen anhäuft. Durch Diastase und Maltase geht auch das Hefeglykogen in Traubenzucker über.

Der weitere Abbau kann in der Hefe bis zum „Milchsäurestadium“ derselbe sein, wie in anderen pflanzlichen oder tierischen Zellen. In der Hefe kann dann Kohlensäure und Alkohol entstehen, während sich in anderen Zellen als Endprodukte des Stoffwechsels nur Kohlensäure und Wasser bilden.

Die Annahme, daß Hefen, welche Galaktose und Mannose vergären, diese Zucker erst in Glykogen überführen müssen, erscheint unnötig. Bilden jene Pilze Glykogen, so besitzen sie auch die Fähigkeit, jene Zucker in Glykose zu verwandeln. Es wird von dem Verhältnis zwischen der Stärke der Gärung und der Menge der zugeführten Nahrungs- bezw. gärfähigen Stoffe abhängen, ob sich Glykogen bildet oder nicht.

Inulin.

Bei einer Reihe von Pflanzen wird der bei der Assimilation entstandene Zucker nicht in Form von Stärke, sondern in Form von Kohlehydraten gespeichert, die bei der Hydrolyse Lävulose liefern. Von diesen ist am besten bekannt und am leichtesten zu gewinnen das Inulin.

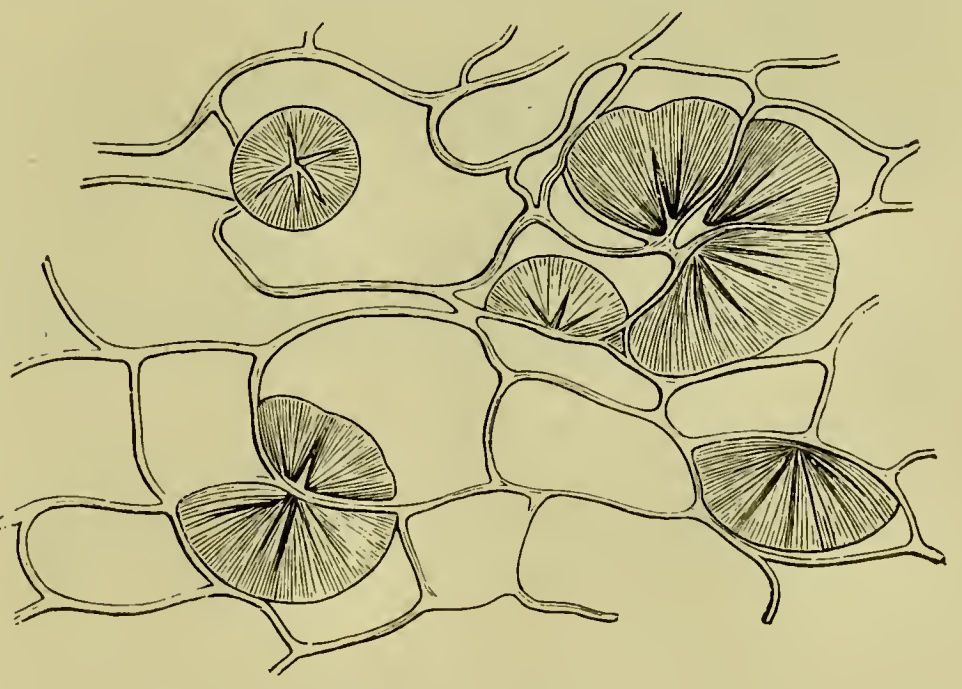


Fig. 21. Inulin.

Das Inulin findet sich in Mengen bis zu 45 % in den unterirdischen Speicherorganen von Kompositen und ihnen nahestehender Pflanzenfamilien, aber auch in den Blütenköpfen und Samen vieler Kompositen. Weiter ist es aber auch in den Zwiebeln von Liliaceen, Amaryllideen etc. enthalten. Es ist in gelöster Form abgelagert und scheidet sich, wenn man die Pflanzenteile in Alkohol einlegt, in Form von Sphärokristallen (s. Fig. 21 [1])) ab. Meist wird es aus Georginen oder Dahliaknollen hergestellt.

[1]) Nach B. Tollens, Handbuch der Kohlehydrate. Breslau 1888.

Nach Kiliani[1]) kocht man den Knollenbrei mit Wasser unter Zusatz von Kalziumkarbonat aus und scheidet das Inulin durch Ausfrieren ab. Durch wiederholtes Lösen und Ausfrieren oder Umkristallisieren mit Wasser von 60—70° läßt es sich reinigen. Man fällt es mit Alkohol aus der wässerigen Lösung und erhält es als stärkeähnliches, weißes Pulver, das unlöslich in kaltem, aber sehr leicht löslich in heißem Wasser ist. Sein Drehungsvermögen beträgt $[\alpha]_D$ — 35 bis 40°.

Durch verdünnte Säuren wird Lävulin in Lävulose gespalten, durch Reversion können sich auch hier ähnlich wie bei der Stärke und dem Rohrzucker dextrinähnliche Produkte bilden.

Wenn das Inulin im Stoffwechsel der Pflanze Verwendung finden soll, so wird es, ähnlich wie die Stärke durch die Diastase, durch ein ihr eigen zugehöriges Ferment, die Inulase, die sich in den Knollen und Wurzeln aus einem Proferment entwickelt, in Lävulose gespalten. Dieses Ferment wurde zuerst von Green 1887[2]) in den keimenden Knollen der Artischocke (Helianthus tuberosus) nachgewiesen. Ein ähnliches Ferment fand Bourquelot[3]) auch in Aspergillus niger.

Als Nahrungsmittel für Tiere hat das Inulin keine Bedeutung. Es kann zwar durch die Säure des Magens in geringem Umfange gespalten werden, es fehlt aber im Darm ein Enzym, welches eine ergiebigere Spaltung vermittelt. Ins Blut eingespritzt, erscheint es nach kurzer Zeit im Harn. Nur wenn man im ungekochten Zustande einen inulinreichen Pflanzenteil — Artischockenböden — ißt, der neben dem Inulin auch Inulase enthält, kann das Inulin auch im Darmkanal des Menschen gespalten werden und durch die Lävulose als Nahrungsstoff wirken[4]).

---

[1]) Kiliani, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 205, 147. E. Dieck und B. Tollens, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 197, 228. C. Tanret, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **116**, 514. Jahresber. f. Tierchem. **23**, (1893) 55.

[2]) J. Reynolds Green, Die Enzyme. Berlin 1901, 79.

[3]) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **116**, 1143 (1893).

[4]) E. Külz, Jahresber. f. Tierchem. **4**, 455. Komanos **6**, 180 (1875). A. Richaud, Compt. rend. Soc. de Biol. **52**, 416 (1900). Biéri und Portier ebenda 423. K. Miura, Zeitschr. f. Biol. **32**, 255 (1895). Nakaseko, Amer. Journ. of Physiol. **4**, 246 (1900).

19. Kapitel.

Zellulosen und Hemizellulosen. Schleimstoffe und Pektinstoffe.

Im Unterschied zu den tierischen Zellen sind die Zellen der Pflanzen im allgemeinen von Häuten umgeben, die dem Protoplasten Schutz gewähren, der Pflanze Festigkeit verleihen und die Gewebsbildung ermöglichen. Ihnen an- und eingelagert sind Stoffe, welche teils dazu bestimmt sind, die Festigkeit zu erhöhen, teils als Reservestoffe zu dienen. Die pflanzlichen Zellmembranen sind, sowohl was Funktion wie chemische Zusammensetzung betrifft, bei den verschiedenen Pflanzen Gebilde sehr verschiedener Art.

Die Grundlage der bei weitem meisten, vielleicht aller Zellmembranen bildet die echte Zellulose, ein Anhydrid der d-Glykose (Glykozellulose, Glykosan). Sie unterscheidet sich durch ihre schwere Löslichkeit in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien von den übrigen Zellbestandteilen, die, soweit sie sich nicht schon beim Kochen mit Wasser lösen, durch Kochen mit verdünnten Säuren unter gleichzeitiger hydrolytischer Spaltung in Lösung zu bringen sind und von E. Schulze als Hemizellulosen zusammengefaßt werden [1]).

Mehr oder weniger gehören zu letzteren auch die Pflanzenschleime und die Pektinstoffe, von denen allerdings vielfach nicht zu sagen ist, wie weit sie Bestandteile der Zellmembranen, wie weit solche des Zellinhaltes sind.

Eine sichere, chemische Einteilung der Hemizellulosen und Pektinstoffe ist bisher nicht durchzuführen. Es handelt sich meist um Gemenge, die nur unvollkommen durch ihre Spaltungsprodukte charakterisiert sind. Vielleicht gelingt es später einmal, sie einzuteilen in:

1. Anhydride von Zuckern:
   a) einfache Anhydride, d. h. Stoffe, welche bei der Hydrolyse nur einen Zucker liefern: Pentosane (Xylane, Arabane), Hexane (Glykosane, Mannane).
   b) gemischte Anhydride: Glykomannane, Glykogalaktane, Arabinogalaktane etc.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 387 (1892).

2. Glykosidartige Verbindungen von Zuckern und Polyalkoholsäuren (Pflanzenschleime und Pektinstoffe?).

Neben diesen stickstofffreien Stoffen finden sich in manchen Zellmembranen auch stickstoffhaltige, die zur Gruppe der Chitosane zu rechnen sind (s. S. 257).

Zellulosen und Hemizellulosen.

Die **Zellulose** im engeren Sinne ist ein einfaches Anhydrid des Traubenzuckers, also ein Glykosan, Glykozellulose. Man erhält sie aus Baumwolle oder ungeleimtem Papier, das aus reinen Leinenfasern hergestellt ist, indem man diese Stoffe von geringen Beimengungen durch Behandeln mit Wasser, verdünntem Alkali, Alkohol und Äther befreit. Aus anderen, an Zellulose reichen Materialien, im besonderen aus „Holzstoff“, der durch Behandlung mit Sulfitlauge aus Fichtenholz gewonnen wird, lassen sich die beigemengten Substanzen nur schwierig und nicht ohne Veränderung der Zellulose selbst entfernen.

Die Zellulose ist völlig unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther u. a., unlöslich in verdünnten Säuren und Alkalien. Durch verdünnte Säuren wird sie auch beim Kochen nicht angegriffen. Starke Alkalien und Säuren wirken schon in der Kälte zersetzend. Durch Schmelzen mit Kali stellt man aus der Zellulose Oxalsäure dar.

Versetzt man Zellulose mit einem Gemisch von 2 Teilen konzentrierter Schwefelsäure und einem Teil Wasser, so bildet sich eine kleisterige Masse, die sich, ähnlich wie Stärke, mit Jod blau färbt. Auf einer solchen oberflächlichen Verkleisterung beruht die Herstellung von Pergamentpapier. Man zieht ungeleimtes Papier schnell durch konzentrierte Schwefelsäure, die mit einem Viertel ihres Volumens Wasser verdünnt war und wäscht mit Wasser säurefrei.

Eine gleiche Blaufärbung wie durch Schwefelsäure und Jod erhält man, wenn man Zellulose mit einer Chlorzinklösung (spez. Gew. 1,8) betupft, welcher man 6 Teile Jodkalium und soviel Jod, wie sich löst, zugegeben hat. Besser noch ist es, wenn man Zellulose erst mit konzentrierter Jodlösung braun färbt, das überschüssige Jod mit Wasser entfernt und eine konzentrierte Chlorzinklösung hinzufügt[1]). Diese Reaktionen dienen zum Nachweis von Zellulose[2]). Für den Histologen ist von Wert, daß Zellulose besonders nach vorheriger Behandlung mit alkoholischem Kali sich in bestimmten Farbstoffen (Orseillin BB und Benzidinfarbstoffen u. a.) färbt[3]).

Die Zellulose löst sich, aber nicht ohne Veränderungen zu erleiden, in Schweizers Reagens, einer Lösung von Kupferoxyd-Ammoniak, die man erhält, wenn man Kupferhydroxyd, das aus Kupfervitriol bei Gegenwart von Salmiak durch Natronlauge gefällt

---

1) E. Zander, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 556 (1897).
2) Vgl. L. Mangin, Jahresber. f. Tierchem. **22**, 40 (1892), **27**, 64 (1897).
3) Vgl. Louis Petit, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 850 (1904).

wurde, in 20% Ammoniak löst. Läßt man eine Lösung von Zellulose in Kupferoxyd-Ammoniak langsam verdunsten, so scheidet sich nach Gilson „Zellulose“ in Sphärokristallen oder kleinen Nadeln ab, die sich mit Jod und Schwefelsäure blau färben.

Bei Einwirkung entsprechend konzentrierter Schwefelsäure entsteht aus der Zellulose zunächst ein Produkt, das sich mit Jod und Schwefelsäure blau färbt (s. o.), weiter ein Dextrin, das sich beim Verdünnen der schwefelsauren Lösung ausscheidet und beim weiteren Erhitzen in verdünnter Schwefelsäure vollkommen in Dextrose übergeht[1]).

Läßt man auf Zellulose Essigsäureanhydrid und konzentrierte Schwefelsäure einwirken, so entsteht die Zellose, ein Disaccharid[2]) (Spaltungs- oder Reversionsprodukt?).

Man kann die Zellulose, ähnlich wie die Stärke, das Glykogen und den Zucker, azetylieren, benzoylieren und nitrieren.

Bei der Nitrierung, die durch Eintragen von Zellulose in konzentrierte Salpetersäure oder Gemische von konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure erfolgt, entstehen je nach den gewählten Mengen von Säure und Zellulose und je nach der Temperatur verschieden hoch nitrierte Produkte, Schießbaumwolle (Sprenggelatine, rauchschwaches Pulver), Kollodium, Zelluloid u. a.

Die echte Zellulose wird von pflanzlichen und tierischen Diastasen nicht angegriffen. Die Zellwände des Mehlkörpers der Gerste, der Kartoffelknollen, der Möhren, deren „Zellulose“ durch ein in diesen Pflanzenteilen enthaltenes Ferment aufgelöst werden, bestehen nicht aus Zellulose, sondern aus leicht hydrolysierbaren Hemizellulosen, welche durch die Diastase des Malzes und auch des Speichels in lösliche Produkte übergeführt werden[3]). Es bedarf aber weiterer Untersuchung, ob diese Diastasen einheitliche Fermente sind, oder ob sie neben Amylasen noch eine „Zytase“ enthalten, welche diese Hemizellulosen, nicht Stärke, löst.

Durch gewisse anaërobe Bakterien wird die echte Zellulose bei Gegenwart von kohlensaurem Kalk langsam zersetzt. Es entstehen flüchtige Fettsäuren, vorwiegend Essigsäure und Buttersäure, aber auch Valeriansäure und Ameisensäure, als Endprodukte Kohlensäure und, je nach dem Gärungserreger, Wasserstoff und Grubengas[4]).

Der echten Zellulose sehr ähnlich ist die Mannozellulose. Die **Mannozellulose** liefert bei der Hydrolyse Mannose und wurde von E. Schulze aus Kaffeebohnen, Sesam- und Kokosnußkuchen gewonnen,

---

[1]) E. Flechsig, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 523 (1882).

[2]) Zd. H. Skraup u. J. König, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1115 (1901).

[3]) F. Reinitzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 175 (1897).

[4]) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 201, 401 (1886). H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **24**, 105 (1888). V. Omeliansky, Compt. rend. de l'Acad. Sciences **121**, 653 (1895), Jahresber. f. Tierchem. **29**, (1899) 908, **33** (1903), 1031.

nicht rein, sondern gemischt mit Glykozellulose[1]). Auch die Hefezellen enthalten neben echter Zellulose eine Mannozellulose[2]).

Als Anhydrid eines Zuckers der Xylose ward bisher auch das Xylan betrachtet.

Xylan erhält man aus Sägespänen von Buchen- oder Kirschbaumholz, die man zuvor durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure, Ammoniak oder Wasser von anderen Stoffen befreit hat, mittelst verdünnter Natronlauge[3]) oder aus Weizenstrohhäcksel direkt durch Auskochen mit 6%iger Natronlauge. Aus der alkalischen Lösung fällt man das Xylan mit Fehlingscher Lösung, wäscht den Niederschlag mit Wasser, zerlegt ihn mit verdünnter Salzsäure und fällt das Xylan mit Alkohol[4]).

Von biologischem Interesse ist, daß Xylan nicht oder nur in geringen Mengen im Holz der Nadelhölzer enthalten ist. In diesem findet sich statt Xylan Manman. Das Holz der Gnetazeen, also der Pflanzen, welche den Übergang von den Gymnospermen zu den Angiospermen bilden, liefert bei der Hydrolyse keine Mannose oder nur unbedeutende Mengen[5]).

Hemizellulosen bilden neben Zellulose die verdickten Zellwände des Endosperms, der Steinnüsse, Dattelkerne und Kokosnüsse, sowie die der Samen von Liliazeen, Irideen, Leguminosen u. a. Sie liefern beim Kochen mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure Mannose[6]), Neben dieser entsteht in vielen Fällen, besonders bei der Hydrolyse des Samens von Leguminosen, Galaktose[7]).

Letztere wurde teils direkt dargestellt, teils wurde auf ihre Anwesenheit aus der Schleimsäure geschlossen, die man bei der Oxydation der betreffenden Pflanzenextrakte mit Salpetersäure erhielt. Die Schalen der Kokosnüsse liefern auch Xylose[8]), Schalen und Kotyledonen der verschiedenen Leguminosensamen neben Galaktose auch Arabinose und Xylose[9]), die Samen von Tropaeolum majus Galaktose, Xylose (?) und andere Zucker[10]), Roggen- und Weizenkleie Xylose und Arabinose[11]).

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 53 (1894).

2) Hessenland, Zeitschr. f. Rübenz.-Ind. **42**. E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3325 (1894).

3) Siehe B. Tollens, Kohlehydrate II, S. 201.

4) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 162 (1901), **35**, 240 (1902).

5) G. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **129**, 1025.

6) R. Reiss, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 609 (1889).

7) Müntz, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **94**, 454, **102**, 624, 681 (1886). H. Hérissey, Chem. Centralbl. 1900, II, 342, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 110 (1903).

8) B. Tollens, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **286**, 292 (1895).

9) E. Schulze, E. Steiger u. W. Maxwell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 227 (1890).

10) E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1237 (1892), Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 353 (1893).

11) E. Steiger und E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3110 (1890). C. A. Brown jun. und B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**. 1457 (1902).

Von diesen Hemizellulosen ist als chemischer Körper bisher nur dargestellt die Lupeose.

Die **Lupeose** wurde aus Lupinensamen als weißes, amorphes, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver erhalten. $[\alpha]_D + 150^0$. Bei der nur langsam erfolgenden Inversion lieferte sie Lävulose, Galaktose und einen anderen Zucker, der weder Glykose, Mannose noch eine Pentose war. Sie läßt sich im Unterschied zu der sehr ähnlichen Stachyose (s. S. 211) durch Strontiumhydrat fällen [1]).

Die Hemizellulosen haben zum Teil die Bedeutung von Reservestoffen und werden ähnlich wie durch Säuren, durch ihnen zugehörige Enzyme (Seminasen) [2]) gespalten. Das steinharte, anscheinend ganz unlösliche Endosperm der Steinnuß oder des Dattelkerns erweicht beim Keimen und geht in lösliche Zucker über. Auch beim Keimen der Leguminosen beobachtet man, wie sich unter dem Einfluß von Enzymen die verdickten Zellwände lösen. Die hierbei entstehenden Zucker werden, wie die Dextrose, die aus Stärke entsteht, zum Teil im Stoffwechsel der wachsenden Zellen verbrannt, zum Teil zum Aufbau der Pflanze verwendet. Während beim Keimen im Dunkeln aus den Kotyledonen die Hemizellulosen verschwinden, bilden sich in dem Stengel und in den Wurzeln der jungen Pflanzen Pentosane oder bei reichlicher Zufuhr von Stickstoff Eiweißsubstanzen [3]).

Eine Speicherung von Kohlehydraten in Form von Hemizellulosen kann auch in den vegetativen Teilen der Pflanzen erfolgen. Das geschieht z. B. bei Molinia coerulea. Hier sammeln sich in dem an der Halmbasis gelegenen Internodium im Herbst Hemizellulosen an, die bei der Hydrolyse Dextrose, Lävulose und Xylose liefern. Im Frühjahr werden sie gelöst und bilden vorübergehend Zucker, aus dem weiterhin Stärke entsteht [4]).

Zu den Hemizellulosen gehören Bestandteile des Holundermarks und des Marks von Maisstengeln. Sie liefern bei der Hydrolyse Xylose und Arabinose.

Die Blätter des Tees enthalten Araban, Galaktan und ein Glykose lieferndes Kohlehydrat [5]).

Pflanzenschleime. Pektinstoffe. Gummiarten.

Pflanzenschleime. Gewisse Pflanzenzellen enthalten Substanzen, welche in Berührung mit Wasser stark aufquellen zu einer zähen, fadenziehenden, schleimigen Masse. Sie sind ähnlich wie die Hemizellulosen chemisch indifferent, werden durch Alkohol und Salze

---

[1]) E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 2213 (1892), Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 546 (1895).

[2]) H. Hérissey, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 110 (1903).

[3]) G. de Chalmot, Ref. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 476 (1896).

[4]) Schellenberg, s. E. Schulze-Castoro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 318 (1903).

[5]) A. D. Maurenbrecher-B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 3576, 3581 (1906).

gefällt, reduzieren nicht und gehen beim Kochen in reduzierende Zucker, Hexosen und Pentosen über.

Beispiele für solche Schleime sind der Schleim aus Leinsamen (Linum usitatissimum), aus Flohsamen (Plantago psyllium), der Schleim aus den Knollen der Salepwurzel (Orchis mori), der Althäawurzel (Althaea offic.) etc.

In Wasser stark quellende Substanzen enthalten auch die Membranen der Algen und Flechten. Diese bestehen aus echter Zellulose und Stoffen, die bei der Hydrolyse Pentosen, Methylpentosen, Hexosen, aber auch Hexite u. a. liefern.

Aus Fukusarten entstehen beim Kochen mit Säure Fukose, Mannit, wenig Arabinose und d-Galaktose, aus Laminaria Fukose und Mannit, aus Carragheen-Moos Fruktose (?), d-Galaktose, Mannit, aus Cladophora glomerata Xylose, aus Lebermoosen Xylose, Arabinose, Methylpentose etc.[1]).

Die Meeresalge Ulva lactuca enthält ein Rhamnosan, das sich zusammen mit Stärke durch Auskochen mit Wasser erhalten läßt. Man saccharifiziert die Stärke mit Speichel und fällt das Rhamnosan durch Alkohol. Es bildet ein farbloses, in Wasser leicht lösliches Pulver, dessen Asche Kalzium und Magnesium enthält. Beim Kochen mit Säuren liefert es Rhamnose und bisher nicht näher definierte Säuren[2]).

Andere gallertige Massen, die man beim Auspressen von weichen Früchten, Möhren, Rüben, Rhabarberstengeln u. a. erhält, bezeichnet man als **Pektinstoffe.** Sie sind zum Teil die Salze, vielleicht auch Anhydride von Säuren, welche, vielleicht ähnlich den Glykosidosäuren, bei der Hydrolyse in Zucker (Pentosen und Hexosen) und Säuren zerfallen, die den einwertigen Kohlehydratsäuren verwandt oder mit ihnen identisch zu sein scheinen[3]).

Die gallertige Konsistenz soll in den pektinhaltigen Pflanzensäften durch die Wirkung eines die Pektinstoffe koagulierenden Ferments entstehen, für dessen Wirksamkeit die Anwesenheit von Kalksalzen erforderlich sei. Bei Beurteilung dieser Angaben ist zu beachten, daß die Pflanzensäfte neben Kalzium und Magnesium auch Phosphate und Kohlensäure enthalten. Dunstet letztere ab oder tritt aus anderen Gründen eine Abnahme der Azidität ein, so können gallertige Phosphatniederschläge entstehen, was natürlich keine, übrigens schwer verständliche Koagulation von „Pektinstoffen“ wäre.

Auch die **Gummiarten**[4]) enthalten Salze von Säuren, die durch Hydrolyse in Zucker und Säure gespalten werden. Das Gummi arabicum — der eingetrocknete, aus der Rinde gewisser Akazia-Arten

---

[1]) A. Müther u. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 298 (1904). S. Sebor, Chem. Centralbl. 1900, II, 846. Karl Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 265 (1905.)

[2]) F. Röhmann, E. Salkowski-Festschrift. Berlin 1904, S. 323.

[3]) R. W. Tromp de Haas u. B. Tollens, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **286**, 292 (1895).

[4]) S. A. Witsoe u. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 132 (1900). E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 1571 (1898).

hervortretende Saft — liefert beim Kochen mit Säuren Arabinose und Galaktose, Kirschgummi in besonders guter Ausbeute ebenfalls Arabinose; aus Traganthgummi, dem an der Luft erhärteten Schleim aus der Rinde gewisser Astragalusarten, wurde außer Arabinose auch Xylose und Fukose gewonnen, Chagualgummi lieferte i-Galaktose und Xylose. Die neben dem Zucker entstehenden Säuren sind noch nicht genügend erforscht. —

Obgleich die chemische Untersuchung aller dieser Substanzen, wie man sieht, sich noch in ihren Anfängen befindet, so hat sie doch, besonders in bezug auf die Bestandteile der Zellwand, sich bereits als außerordentlich wertvoll sowohl für den Botaniker wie für den Tierphysiologen erwiesen. Die mikroskopische und mikrochemische Untersuchung hatte schon früher darauf hingewiesen, daß die Zellmembranen in den verschiedenen Geweben nicht nur aus „Zellulose" bestehen. Mit Hilfe des Mikroskops konnte man die Veränderungen verfolgen, welche die „Reservezellulosen" der Samen bei der Keimung erfahren. Aber erst die im Großen durchgeführte chemische Untersuchung läßt uns einen Einblick in die sich hier abspielenden Vorgänge tun. Sie zeigt uns, wie bei der Keimung die Hemizellulosen verschwinden und andere Stoffe, Zellulose, Pentosane, vielleicht auch Eiweißstoffe aus ihnen und ihren Spaltungsprodukten entstehen[1]). Bei der Assimilation findet die Bildung der Hemizellulosen statt und wie andere Reservestoffe werden sie bei Unterbrechung der Assimilation verbraucht.

Für den Tierphysiologen handelt es sich im wesentlichen um die Frage, welche Bedeutung die Zellwandbestandteile für die Ernährung besonders des Pflanzenfressers haben. Ihre Menge bildet einen großen Bruchteil der gesamten Pflanze (s. S. 122). Sind jene Stoffe Nahrungsstoffe oder haben sie, wie man zeitweise geneigt war, anzunehmen, nur eine mechanische Bedeutung, indem sie statt eines zähen, an den Darmwandungen klebenden, schwer fortzubewegenden Kotes die Bildung eines massigen, leichter beweglichen Kotes ermöglichen?

Zur Entscheidung dieser Frage versuchte man zunächst festzustellen, wieviel von den mit der Nahrung eingeführten Zellwandbestandteilen den Darm mit dem Kot ungenutzt verlassen.

Hierzu bedurfte man Methoden, mit denen man die Menge der Zellwandbestandteile bestimmen konnte. Sie lassen sich in zwei Gruppen teilen. 1. Methoden, zur Bestimmung der Rohfaser, 2. Methoden, zur Bestimmung der „Pentosane". Die letzteren wurden bereits früher erwähnt (S. 121).

Von den Methoden, die zur Bestimmung der „Rohfaser" dienen, ist diejenige, mit der bisher die meisten Bestimmungen ausgeführt worden sind, das von Henneberg eingeführte „Weender Verfahren"[2]): Man kocht etwa 3 g trockene Substanz mit 200 cm

[1]) K. Götze-Th. Pfeiffer, Landw.-V.-St. **47**, 59. G. de Chalmot, Ref. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 476 (1895).

[2]) Tollens Handbuch d. Kohlehydrate, I, Breslau 1888, 225.

einer 1¼%igen Schwefelsäure eine halbe Stunde lang, entfernt die Flüssigkeit mittelst eines Hebels, kocht darauf 2mal je eine halbe Stunde mit 200 ccm Wasser und hierauf auf dieselbe Weise mit je 200 ccm 1¼%iger Kalilauge und zweimal mit je 200 ccm Wasser und wäscht mit Alkohol und Äther.

Man sucht durch dieses Verfahren alle Bestandteile der Zelle — Eiweißkörper, Hemizellulosen und anorganische Substanzen — in Lösung zu bringen und nur Zellulose zurückzubehalten. Die Zellulose ist aber doch nicht vollkommen rein und wird auch durch die Schwefelsäure selbst angegriffen. Es handelt sich auch hier wie bei den Pentosanbestimmungen um eine „konventionelle Methode", die man durch andere sich zu ersetzen bemüht hat[1]). König[2]) empfiehlt zur Erzielung einer pentosanfreien Rohfaser 3 g lufttrockene Substanz mit 200 ccm Glyzerinschwefelsäure (20 g konzentrierte Schwefelsäure in 1 Liter Glyzerin spez. Gewicht 1,23) 1 Stunde im Autoklaven bei 3 Atmosphären Druck oder 1 Stunde am Rückflußkühler (Siedepunkt 133—134°) zu erhitzen. Die Pentosane und der größte Teil der stickstoffhaltigen Substanzen geht in Lösung, das ungelöst bleibende wird mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und gewogen. Die Bestandteile der Rohfaser (Zellulose, Lignin, Kutin) lassen sich noch weiter trennen und quantitativ bestimmen.

Das übereinstimmende Ergebnis der an verschiedenen Tieren und auch am Menschen angestellten Versuche ist, daß sowohl von der Rohfaser wie von den Pentosanen ein sehr erheblicher Bruchteil im Darm verschwindet[3]). Es verschwinden z. B.[4]):

	Rind	Hammel	Pferd	Schwein	Geflügel
von Pentosan	63,4%	53,6%	45,5%	47,9%	23,9%
„ Rohfaser	56,0 „	55,1 „	40,6 „	22,8 „	0

Was ist aus der Rohfaser und den Pentosanen im Darmkanal geworden?

Enzyme, welche die echte Zellulose spalten und Glykose erzeugen, sind bisher unbekannt und im Darmkanal nicht vorhanden. Wie weit Hemizellulosen durch die „Diastase" des Darmkanals zerlegt werden, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Daß vom Speichel „Stärkezellulose" hydrolisiert wird, wurde erwähnt, sowie daß im Darm von Schnecken eine „Zytase" enthalten ist. Auch die in den Pflanzen selbst enthaltenen Seminasen könnten im Darmkanal auf die Hemizellulosen einwirken. Die Spaltungsprodukte, die hierbei entstehen würden, hätten für die Ernährung einen verschiedenen Wert: gewisse Hexosen einen größeren, die Pentosen einen geringeren. Daß aber diese Spaltung im Darm keine besonders große

---

[1]) Vgl. G. Lange, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 283 (1890). Landw. V.-St. **48**, 81.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 3564 (1906). Landw. V.-St. **65**, 55 (1906).

[3]) Siehe T. Saiki, The Journ. of Biolog. Chem. **2**, 251 (1906).

[4]) Siehe St. Weiser u. A. Zaitschek, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **93**, 98, 1903. Hans Lohrisch, Zeitschr. f. Physiol. Chem. **47**, 200 (1906).

ist, dafür scheint zu sprechen, daß der Harn nach Fütterung von „Pentosanen“ keine wesentliche Zunahme der Furfurol bildenden Substanzen zeigt[1]).

Ein großer Teil der Rohfaser bezw. der Pentosane, welche beim Durchgang durch den Darmkanal verloren geht, wird vermutlich durch Spaltpilze zersetzt. Ein Teil der hierbei entstehenden Produkte, Wasserstoff und Grubengas, sind für den Organismus wertlos, ein anderer Teil, die Fettsäuren, kann bei ihrer weiteren Verbrennung im Organismus Wärme liefern.

Die Pentosane haben also einen gewissen, wenn auch nicht sehr bedeutenden Wert für die Ernährung. Auf die Bedeutung, welche die Rohfaser, besonders bei den Pflanzenfressern als Kotbildner besitzt, soll nicht weiter eingegangen werden.

---

[1]) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 489 (1895). K. Götze-Th. Pfeiffer, Ref., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 875 (1896).

20. Kapitel.

Tunizin. Chitin und Glykosamin.

Tunizin.

Ein mit der pflanzlichen Zellulose anscheinend völlig übereinstimmender Stoff findet sich im Mantel der Tunikaten. Er wurde zuerst von C. Schmidt aus Ascidia mammilaris gewonnen.

Es ist eine für die vergleichende Physiologie sehr bemerkenswerte Tatsache, daß ein Stoff, welcher für die Zellmembranen der Pflanzenzellen so charakteristisch ist, auch in einer, auf niedriger Stufe stehenden Tiergattung vorkommt.

Die Darstellung des Tunizins beruht, wie die der Zellulose, auf seiner Widerstandsfähigkeit gegen verdünnte Säuren und Alkalien [1]). Die feinpulverisierten Mäntel von Aszidien werden eine Stunde lang mit 1%iger Kalilauge gekocht, der Rückstand wird bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion ausgewaschen und noch 1 Stunde mit 2%iger Schwefelsäure gekocht. Die Säure wird durch Auswaschen mit destilliertem Wasser entfernt und der Rückstand mit Alkohol und Äther behandelt.

Das Tunizin ist eine weiße, fast aschefreie Substanz, welche alle, für Pflanzenzellulose charakteristischen Reaktionen gibt und nach Winterstein [1]), im Gegensatz zu einer Angabe Berthelots, auch dieselbe Löslichkeit in Säuren wie die Zellulose besitzt. Es löst sich in Kupferoxydammoniak und wird aus dieser Lösung durch Salzsäure wieder ausgefällt. Mit Jod und Schwefelsäure oder Jod und Chlorzink färbt es sich blau. Bei der Hydrolyse liefert es Traubenzucker. Daneben entsteht, wie auch bei der Hydrolyse der Zellulose, in geringer Menge ein anderer, bisher nicht weiter charakterisierter Zucker.

Chitin und Glykosamin.

Die Zellen der Haut des Menschen und anderer Wirbeltiere erfahren in dem Maße, als sie von ihrer Bildungsstätte — dem Rete Malpighii — weiter nach außen vorrücken, allmählich eine Um-

---

[1]) E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 362 (1893), Zeitschr. f. physiol. Chemie **18**, 43 (1894).

wandlung, die man als Verhornung bezeichnet. Diese verhornten Zellschichten sind, wie wir früher sahen, durchtränkt mit wachsähnlichen Substanzen, die zum Teil in den Zellen selbst entstanden sind, zum Teil vom Sekret der Talgdrüsen herrühren, das sich auf der Oberfläche der Haut verteilt hat.

Für den vergleichenden Physiologen ist es von Interesse, daß sich eine ähnliche Umwandlung der Oberhaut schon bei manchen Würmern beobachten läßt. Bei anderen Würmern (Hirudineen), besonders aber bei der großen Gruppe der Gliedertiere, wird der Schutz des Organismus gegen die Außenwelt dadurch erreicht, daß sich in den oberen Schichten der Haut eine eigenartige Substanz, das Chitin, ablagert. Die Haut wird auch hierdurch hart und elastisch, wie bei den Käfern, oder lederartig, wie bei den Spinnen, oder sie wird, wie bei den Krebsen, durch gleichzeitige Einlagerung von Kalksalzen zu einer Art Schale. Die Chitinhülle bildet zugleich das Gerüst, das dem Körper und seinen Teilen Gestalt und Festigkeit verleiht. Eine chitinähnliche Substanz umgibt bei den Insekten auch die Tracheen und findet sich in der Wand ihres Darmkanals. Chitin bildet die Hülle der Eier mancher Würmer, ferner die Gerüstsubstanz der Bryozoen und ist auch in der Sepiaschulpe vorhanden [1]).

Chitin wird aus Hummern- oder Krebsschalen dargestellt. Diese werden zur Entfernung der Kalksalze mit schwacher Salzsäure behandelt. Hierauf kocht man, um etwaige Eiweißstoffe zu entfernen, mit 20%iger Kalilauge und läßt, wenn das Untersuchungsmaterial noch gefärbt bleibt, Kaliumpermanganat einwirken, kocht mit schwacher Salzsäure und wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther. Das so erhaltene, farblose Chitin, welches noch die äußere Form des Ausgangsmaterials besitzt, kann zur weiteren Reinigung in konzentrierter Salzsäure oder konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung gelöst und durch Wasser wieder ausgefällt werden. Die Gewinnung des Chitins beruht, wie man sieht, auf der Unlöslichkeit in Wasser und Alkalien einerseits, auf seiner Löslichkeit in konzentrierten Säuren andererseits.

Das Chitin ist stickstoffhaltig. Eine Formel läßt sich bisher nicht aufstellen. Die Analysen der verschiedenen Präparate zeigen sehr erhebliche Unterschiede. Ledderhose [2]) z. B. fand für das Chitin der Krustazeen 45,0—46,5% C, 6,1—6,9% H und 6,9 bis 7,0% N. Diese Unterschiede beruhen nach Sundwik [3]) auf einem wechselnden Wassergehalt im Molekül; es ist aber auch möglich, daß das „Chitin“ kein vollkommen einheitlicher Körper ist.

Von der Zellulose, an welche seine Schwerlöslichkeit erinnert, unterscheidet sich das Chitin, abgesehen von seinem Stickstoffgehalt, durch seine Unlöslichkeit in Schweizers Reagens. Der Zellulose

---

[1]) O. Bütschli, Arch. f. An. u. Phys. 1874, S. 362. N. P. Krakow, Zeitschr. f. Biol. **29**, 177, 181. Halliburton, Proc. roy. Soc. **38**, 75 (1885).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 213 (1878), **4**, 139. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 1200. Th. R. Offer, Biochem. Zeitschr. **7**, 117 (1907).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 384 (1881), C. H. Rothera, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 448 (1904).

ähnlich reagiert es mit Jod und Chlorzink. Wenn man auf Chitin kurze Zeit starke Jodjodkaliumlösung einwirken läßt, so färbt sich das Chitin braun; wäscht man dann das Jod mit Wasser fort, fügt etwas konzentrierte Chlorzinklösung hinzu und wäscht wieder mit Wasser, so färbt sich Chitin in lockerer Schicht schön violett, in dichterer braunrot[1]).

Während ferner Zellulose und Tunizin beim Erhitzen mit Ätzkali und wenig Wasser im Ölbade bis 180° C nicht wesentlich verändert werden, wird das Chitin nach Wegwaschen des Alkalis in verdünnter Essigsäure löslich. Es bildet sich neben Essigsäure Chitosan[2]).

Das **Chitosan** löst sich in Essigsäure und wird durch Natronlauge aus dieser Lösung gefällt. Es enthält den gesamten Stickstoff des Chitins, Kohlenstoff und Stickstoff in demselben Verhältnis wie Chitin, ist aber bei der Kalischmelze sauerstoff-(nicht wasser-)ärmer geworden[3]). Es ist eine Base, die sich mit Säuren zu lockeren Salzen vereinigt, welche auf ein Atom Stickstoff ein Atom Säure enthalten. Mit sehr verdünnter Jodlösung färbt es sich kräftig violett und dreht, in verdünnter Essigsäure gelöst, $[\alpha]_D$ — 17,81°.

Das Chitin wie das Chitosan werden durch Kochen mit Salzsäure in Glykosamin und Essigsäure gespalten.

Glykosamin $C_6H_{11}O_5 \cdot NH_2$ ist, wie die Formel andeutet und wir sogleich genauer sehen werden, ein Aminozucker. Es ist nicht nur ein Spaltungsprodukt des Chitins, sondern auch gewisser Eiweißstoffe.

Das Glykosamin wurde im Laboratorium von Hoppe-Seyler von Ledderhose bei der Spaltung des Chitins entdeckt. Löst man das Chitin in kalter, konzentrierter Salzsäure, so wird es nur langsam verändert. Kocht man aber die Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser auf dem Sandbade und dampft sie dann ein, so kristallisiert salzsaures Glykosamin, das sich durch Behandlung mit Tierkohle und Umkristallisieren von humusartigen Substanzen befreien läßt. Es bildet farblose, glitzernde, luftbeständige Kristalle, die kein Kristallwasser enthalten, in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer löslich sind und einen deutlich süßen Geschmack haben, der in einen bitteren, salzigen Nachgeschmack übergeht. Die Lösung des salzsauren Chitosamins dreht rechts $[\alpha]_D$ + 69,54 bezw. 74,6[4]) und reduziert Fehlingsche Lösung etwa ebenso stark wie eine entsprechende Lösung von Traubenzucker, wird aber von Hefe nicht vergoren.

Aus dem salzsauren Salz läßt sich das Glykosamin kristallinisch erhalten: Man übergießt mit absolutem Alkohol, zersetzt mit Diäthyl-

---

[1]) E. Zander, Pflügers Arch f. d. ges. Physol. **66**, 545 (1897). Reichard Inaug.-Diss. Heidelberg 1902, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 721 (1903).

[2]) F. Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 3329 (1894), **28**, 82 (1895).

[3]) O. v. Fürth-M. Russo, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 163 (1906).

[4]) Tiemann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 52 (1886).

amin und kristallisiert aus Alkohol um [1]). Die Base ist hygroskopisch und geht beim Stehen in methylalkoholischer Lösung allmählich in Fruktosamin über.

Das Glykosamin enthält eine Aldehyd- und eine Aminogruppe. Die Anwesenheit der Aldehydgruppe ergibt sich, abgesehen vom Reduktionsvermögen, aus der Bildung eines Oxims, Diphenyl- und Nitrophenylhydrazons, Semikarbazons etc. [2]).

Durch Anlagerung von Blausäure an Glykosamin und nachfolgende Verseifung entstehen zwei isomere Oxyaminosäuren, die α- und β-2-Amino-d-Glykoheptansäure [3]):

$$CH_2OH(CHOH_3)CH(NH_2)\cdot CHOH\cdot COOH.$$

Durch Brom wird das Glykosamin zu Glykosaminsäure oxydiert [4]):

$$\underset{\text{Glykosamin}}{CH_2(OH)(CHOH)_3CH(NH_2)\cdot COH} + Br_2 + H_2O =$$

$$\underset{\text{Glykosaminsäure}}{CH_2(OH)CH(OH)_3CH(NH_2)\cdot CO_2H} + 2\,BrH$$

Die Anwesenheit der Amidogruppe wird durch folgende Tatsachen bewiesen:

Mit Phenylisocyanat entsteht ein Phenylureid und aus diesem beim Erwärmen in essigsaurer Lösung ein Imidazol [5]):

$$C_6H_{13}O_5N + C_6H_5NCO =$$

$$CH_2OH(CHOH)_3CH\begin{cases}NH\cdot CONH(C_6H_5)\\ COH\end{cases}$$

$$CH_2(OH)(CHOH)_3CH\begin{cases}NHCONHC_6H_5\\ COH\end{cases} =$$

$$CH_2(OH)(CHOH)_3C=CH\begin{cases}N=C(OH)\\ N\cdot C_6H_5\end{cases} + H_2O$$

In ähnlicher Weise reagiert es auch mit Phenyl- und Allylsenföl. Die Bildung der Imidazole beweist, daß die Aminogruppe der Aldehydgruppe benachbart ist. Dies wird auch dadurch bewiesen, daß sich Glykosaminsäure zur α-Aminokapronsäure reduzieren läßt [6]).

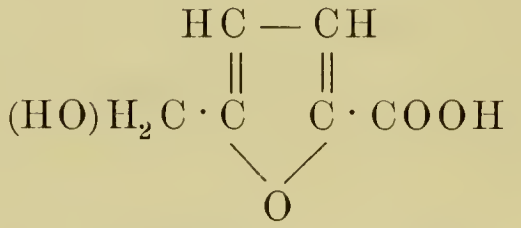
Beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin wird die Aminogruppe aus dem Glykosamin abgespalten. Es entsteht Glykosazon.

---

1) C. A. Lobry de Bruyn und W. A. v. Ekenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2476 (1898). R. Breuer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2193 (1898).
2) C. Neuberg und H. Wolff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3840 (1901).
3) C. Neuberg-H. Wolff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 618 (1903).
4) E. Fischer-F. Tiemann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 138 (1894).
5) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **34**, 356 (1901).
6) C. Neuberg-H. Wolf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3840 (1901).

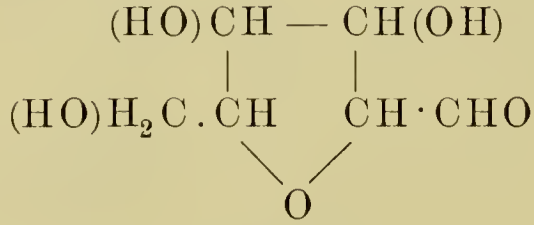
Durch Behandeln mit salpetriger Säure bildet sich unter Ersatz der Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe Chitose [1]).

Die **Chitose** $C_6H_{10}O_5$ ist eine nicht gärungsfähige Hexose, die sich sehr auffallend von anderen Hexosen unterscheidet: Sie bildet kein schwer lösliches Osazon. Die Chitonsäure, die aus ihr durch Oxydation mit Brom entsteht, bildet kein schwer lösliches Phenylhydrazid, auch läßt sich ihr Lakton durch Natriumamalgam nicht zum Zucker reduzieren. Eine der Chitonsäure isomere Säure, die Chitarsäure, entsteht, wenn man das Chlorhydrat der Glykosaminsäure mit salpetrigsaurem Silber zusammenbringt. Beide Säuren liefern beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat das Azetylderivat der Oxymethylbrenzschleimsäure:

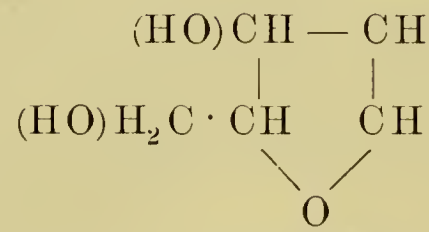


Oxymethylbrenzschleimsäure

Hieraus folgt für Chitose-, Chiton- und Chitarsäure folgende Struktur [2]):



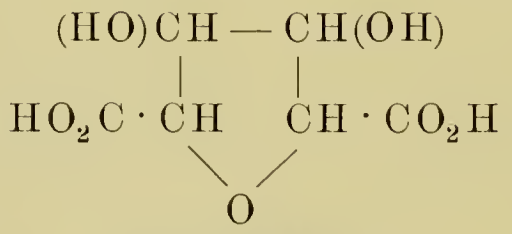
Chitose



Chitonsäure
Chitarsäure

Chitonsäure und Chitarsäure unterscheiden sich nur durch die sterische Anordnung der Hydroxyle voneinander. Für die Beurteilung der letzteren kommt in Betracht, daß bei der Oxydation der Chitarsäure eine Pentose entsteht, welche durch Überführung in d-Arabinosazon als d-Arabinose bezw. Ribose charakterisiert wurde [1]).

Die Chitonsäure läßt sich zu Isozuckersäure oxydieren, die auch unmittelbar bei der Oxydation des Glykosamins mit Salpetersäure entsteht [3]).



Isozuckersäure

Die **Isozuckersäure** bildet schöne, weiße, rhombische Kristalle vom Schmp. 185°, sie dreht rechts und bildet ein charakteristisches

---

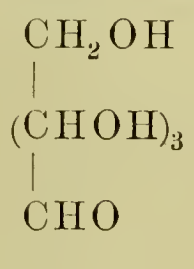
1) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4009 (1902).
2) E. Fischer-E. Andreae, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**. 2587 (1903).
3) F. Tiemann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 241 (1884), **27**, 118.

Cinchoninsalz. Sie eignet sich zum Nachweis von Glykosamin[1]): Man oxydiert die zu untersuchende Substanz mit Salpetersäure, scheidet die Isozuckersäure als Bleisalz ab und führt die Säure in das Cinchoninsalz über. Von Zuckersäure und Schleimsäure unterscheidet sie sich dadurch, daß sie kein schwer lösliches Doppelhydrazid gibt. Zur Trennung des Glykosamins von Aminosäuren ist die Phenylisozyanatverbindung geeignet.

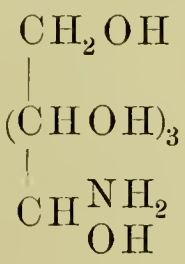
Chitose, Chiton- und Chitarsäure, sowie Isozuckersäure sind Hydrofurfuranabkömmlinge. Hierdurch werden die besonderen Eigenschaften dieser Verbindungen erklärt. Bei der Oxydation des Glykosamins mit salpetriger Säure bezw. Salpetersäure wird nicht nur die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt, es tritt zugleich eine Anhydridbindung zwischen der neugebildeten und der in 4-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe ein.

Aus den bisher angeführten Tatsachen folgt, daß das Glykosamin eine Aminohexose ist, deren Aminogruppe der Aldehydgruppe benachbart ist.

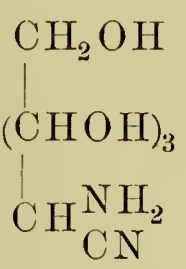
Die Konfiguration ist außer durch den Abbau zu d-Arabinose (bezw. d-Ribose) bis zu einem gewissen Grade durch die Synthese[2]) aufgeklärt. An die d-Arabinose läßt sich wie an andere Aldehyde Ammoniak und Blausäure anlagern, es entsteht d-Glykosaminsäure und deren Lakton läßt sich zu Glykosamin reduzieren.



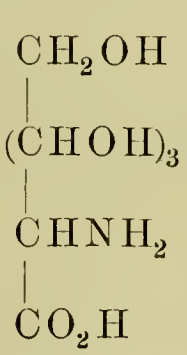
Arabinose



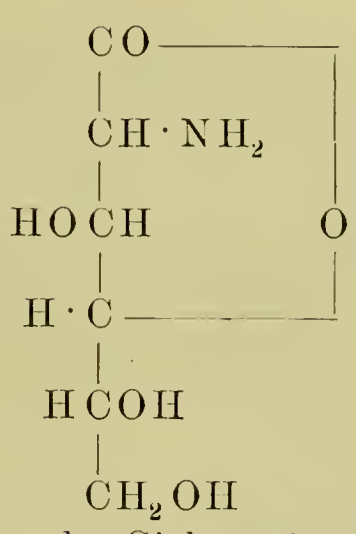
Arabinose-Ammoniak



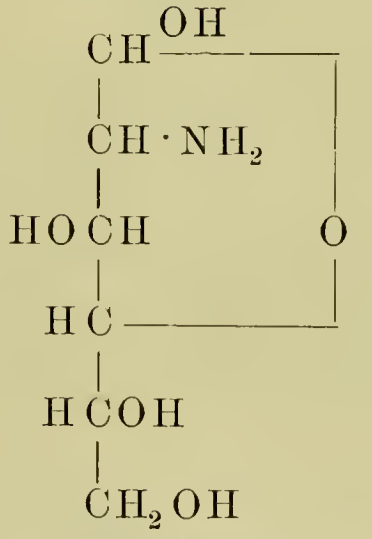
Arabinose-Zyanhydrin



Glykosaminsäure



Lakton der Glykosaminsäure

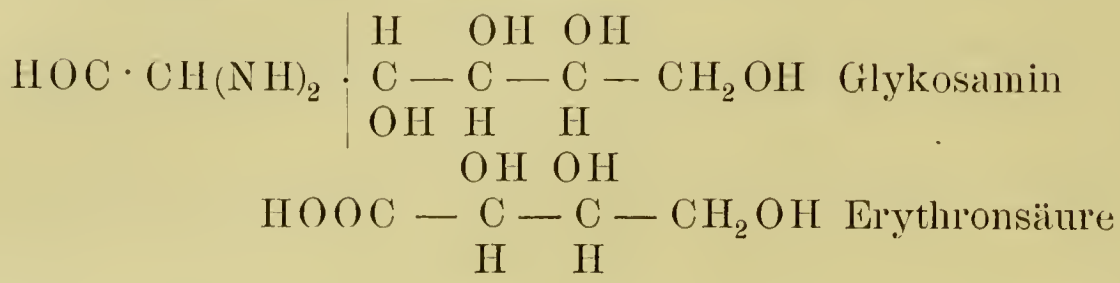


Glykosamin[3])

---

[1]) C. Neuberg-Wolf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3840 (1901).
[2]) E. Fischer-H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3787 (1902), **36**, 24 (1903).
[3]) Tetrabenzoylderivate s. L. Kueny, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 357, (1890).

In Übereinstimmung hiermit steht die Bildung von Erythronsäure aus Glykosamin bei andauerndem Kochen mit Baryt[1]).



Unentschieden bleibt noch die Lagerung der Aminogruppe. Das Glykosamin kann ein Abkömmlung der Mannose oder des Traubenzuckers sein, d. h. die Aminogruppe kann auf der einen oder anderen Seite der Kohlenstoffkette liegen.

Dem eigenartigen chemischen Verhalten des Glykosamins entspricht auch das biologische. Es wäre möglich gewesen, daß das Glykosamin bei der enzymatischen Desaminierung im Organismus Glykose bezw. Mannose bildete, die je nach dem Stande des Stoffwechsels hätten verbrennen oder sich als Glykogen hätten ablagern können. Salzsaures Glykosamin[2]) wird aber, wenn man es einem Tiere unter die Haut spritzt oder per os darreicht, unverändert durch den Harn ausgeschieden und gibt zu keiner Glykogenbildung Veranlassung, ebensowenig freies Glykosamin[3]). Auch Azetylglykosamin[4]) wird nach subkutaner Injektion zum Teil unverändert ausgeschieden, bei der Darreichung per os ging es nicht in den Harn über, beim Phlorrhizindiabetes führte es keine Vermehrung der Zuckerausscheidung herbei. Das tat auch nicht Glykosaminkohlensäureäthylester[5]) beim pankreaslosen Hunde. Wenn aber Glykosamin oder die genannten Derivate im Organismus desaminiert werden sollten, auch nur teilweise, so entsteht hierbei jedenfalls nicht Glykose, sondern vermutlich Chitose. Diese ist kein Glykogenbildner[3]) und, wie bereits erwähnt, auch nicht gärungsfähig.

Kehren wir nunmehr wieder zum Chitin zurück. Die chemische Untersuchung ergibt, wie wir sahen, daß es aus Glykosaminresten aufgebaut ist. Diese sind mit ihren Aldehydgruppen so verbunden, daß weder das Chitin, noch das bei der Kalischmelze aus ihm entstehende Chitosan alkalische Kupferlösung reduzieren. Weiter weiß man, daß das Chitosan auf ein Atom Stickstoff eine Azetylgruppe enthält[6]), und daß nur ein Wasserstoffatom der Glykosaminradikale sich benzoylieren läßt. Bei Einwirkung von Salpetersäure (spez. Gew.

---

1) A. Orgler-C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 424 (1903).

2) E. Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 167 (1899). S. Fränkel-Th. R. Offer, Centralbl. f. Physiol. **13**, (1899) 489.

3) Provan Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 423 (1903). K. Stolte, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 19 (1908).

4) Kurt Meyer, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 134 (1907).

5) J. Forschbach, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 313 (1906).

6) O. Fürth-M. Russo, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 188 (1906).

1,525) entstehen den Nitrozellulosen ähnliche Ester[1]). Wie im übrigen die Verknüpfung geschieht, entzieht sich zurzeit noch unserer Kenntnis. Nach S. Fränkel-A. Kelly haftet das Azetylradikal am Stickstoff[2]).

Die Entstehung des Chitins und somit auch die des Glykosamins läßt sich bei Krustazeen näher verfolgen. Krebse, Hummern usw. werfen im Laufe des Jahres mindestens einmal ihre Schale ab.. Sie sind dann von einer weichen Haut überzogen, die erst allmählich durch Einlagerung von Kalksalzen erhärtet. Zur Zeit, wo sich die neue Haut bildet, nimmt im Körper der Glykogengehalt sehr bedeutend zu (Cl. Bernard)[3]). Dies ist zunächst vermutlich nur die Folge einer gesteigerten Nahrungsaufnahme. Glykogen wird, wie anzunehmen, in ähnlicher Weise und unter ähnlichen Bedingungen bei den Krustazeen wie bei anderen Tieren gebildet. Es lagert sich bei ihnen in überraschend großen Mengen in den Bindegewebszellen des Darmes und der Haut ab, welche die Matrix für die chitinbildenden Zellen sind. Wenn wir nun sehen, daß die Glykogenanhäufung in diesen Zellen während der Häutungsperiode eine besonders große ist, nach derselben allmählich wieder geringer wird, so wird es sehr wahrscheinlich, daß das Glykogen das Material ist, aus dem sich das Chitin bildet. Zunächst ist das Glykogen auch hier nur ein Vorratsstoff. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es in dem Maße, als die Chitinogenzellen Chitin bilden, durch ein Enzym gespalten wird. In die Zellen tritt Zucker ein. Hier findet im Protoplasma die Anlagerung des Azetamidrestes (?) an die Zuckermoleküle und die Verkettung der azetylierten Glykosaminmoleküle unter Entziehung der Elemente des Wassers statt.

Das Chitin können wir also vergleichen der Zellulose. Wie diese einen Mikroorganismus, eine Zelle, so schützt jenes einen Makroorganismus gegen die Unbilden der Umgebung. Wie diese ein Anhydrid der Glykose, so ist jenes das Anhydrid einer azetylierten Aminoglykose.

Es ist nun vom rein physiologischen wie vergleichend physiologischen Standpunkte bemerkenswert, daß sich schon im Pflanzenreiche Chitin oder wenigstens chitinähnliche Körper finden[4]). Die Zellmembranen einer Reihe höherer Pilze (Boletus edulis, Agaricus camp., Morchella aescul., Amanita musc., Polyporus offic. u. a.) — also parasitisch lebender Organismen besteht nicht oder nur zum kleinsten Teile aus Zellulose. Sie enthält neben Hemizellulosen, die

---

[1]) O. v. Fürth-E. Scholl, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 188 (1907).

[2]) Jahresber. f. Tierchem. **32**, 90 (1902). Monatsh. f. Chem. **23**, 123.

[3]) Vgl. J. B. Kirch, Das Glykogen in den Geweben des Flußkrebses. Inaug.-Diss. Bonn 1886.

[4]) E. Gilson, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 821, Ref. 476 (1895). E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 134 (1895). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 167 (1895). F. Escombe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 288 (1896).

beim Kochen mit Säuren Traubenzucker liefern, einen stickstoffhaltigen Körper, aus dem beim Schmelzen mit Kalihydrat unter Abspaltung von Essigsäure ein chitosanähnlicher Körper, beim Kochen mit Säuren Glykosamin entsteht. Auch hier liegt es nahe, an eine genetische Beziehung zwischen den nebeneinander vorkommenden stickstofffreien und stickstoffhaltigen Abkömmlingen des Zuckers zu denken.

Bei den Wirbeltieren findet sich Chitin nicht. Sie enthalten aber gewisse Eiweißstoffe, die bei der Hydrolyse Glykosamin oder ihm verwandte Stoffe liefern (siehe Mukoide Kap. 37, Vitellin Kap. 36).

21. Kapitel.

Säureamide.

Aminosäuren. 1. Synthese und allgemeine Eigenschaften. 2. Übersicht über die Aminosäuren.

Oxyaminsäuren.

In einem früheren Abschnitte hatten wir Abkömmlinge des Ammoniaks kennen gelernt, die wir aus dem Ammoniak erhielten, indem wir dessen Wasserstoffatome durch einwertige Alkoholradikale ersetzten — die Amine

NH_3	$NH_2(CH_3)$	$NH(CH_3)_2$	$N(CH_3)_3$
Ammoniak	Methylamin	Dimethylamin	Trimethylamin

In ähnlicher Weise kann der Wasserstoff ersetzt werden durch Säureradikale.

Von den Säuren können wir aber zwei verschiedene Radikale bilden. Nehmen wir als Beispiel die Essigsäure.

Von früher her (S. 48) ist uns das Azetylchlorid CH_3COCl bekannt. Es enthält das einwertige Azylradikal CH_3CO. Setzen wir dieses an Stelle von Wasserstoff des Ammoniaks, so erhalten wir

$NH_2 \cdot C_2H_3O$	$NH(C_2H_3O)_2$	$N(C_2H_3O)_3$
Azetamid	Diazetamid	Triazetamid

Wir können aber auch in der Methylgruppe der Essigsäure Wasserstoff durch Chlor ersetzen und erhalten die Monochloressigsäure $CH_2Cl \cdot COOH$. Auch das Radikal — CH_2COOH kann, diesmal aber nur ein Wasserstoffatom im Ammoniak vertreten, wir erhalten Aminoessigsäure, $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Das Azetamid ist uns ein Beispiel für die Säureamine, die Aminoessigsäure für Aminosäuren.

Säureamide.

Zur Darstellung von Säureamiden dienen folgende Methoden:

1. Einwirkung von Ammoniak auf Säurechloride:

$$CH_3 \cdot CO \cdot Cl + HNH_2 = CH_3 \cdot CONH_2 + HCl$$

2. Einwirkung von Ammoniak auf Ester:

$$CH_3 \cdot CO \cdot (OC_2H_5) + HNH_2 = CH_3 \cdot CO \cdot NH_2 + HOC_2H_5$$

3. Erhitzen der Ammoniaksalze organischer Säuren:

$$CH_3 \cdot CO \cdot (ONH_4) = CH_3 \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O$$

Umgekehrt wie bei der letzten Reaktion gehen Säureamide, wenn man sie mit verdünnten Säuren kocht, unter Anlagerung von Wasser, in die Ammoniaksalze über.

Behandelt man dagegen die Säureamide mit einem Wasser sehr energisch anziehenden Mittel, z. B. Phosphorpentachlorid, so gehen sie in die Nitrile über. Andererseits erhält man Säureamide aus Nitrilen durch Anlagerung von Wasser beim Erhitzen der verdünnten Lösung, besonders bei Gegenwart einer kleinen Menge einer starken Säure, z. B. Salzsäure (Verseifung von Nitrilen). Die folgenden Gleichungen kann man von links nach rechts und von rechts nach links lesen:

$H \cdot CN$	$+ H_2O =$	$H \cdot CO \cdot NH_2$	$+ H_2O =$	$H \cdot CO(ONH_4)$
Blausäure		Formamid		ameisensaurer Ammoniak
$CH_3 \cdot CN$	$+ H_2O =$	$CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$	$+ H_2O =$	$CH_3 \cdot CO \cdot (ONH_4)$
Azetonitril		Azetamid		essigsaurer Ammoniak

Diese Reaktionen gelten auch für Dikarbonsäuren.

Während nun bei der Bildung der Aminbasen die Basizität des Ammoniaks durch Eintritt der Alkylradikale zunimmt, nimmt sie durch Eintritt der Azylradikale ab. Die Säureamide sind nur ganz schwache Basen. Durch die Nachbarschaft der Karbonylgruppe kann sogar eines der Wasserstoffatome der Aminogruppe durch Metall ersetzt werden. Azetamid z. B. löst Quecksilberoxyd auf unter Bildung von $(CH_3 \cdot CO \cdot NH)_2Hg$.

Säureamide der Monokarbonsäuren entstehen, soweit bisher bekannt ist, weder im Stoffwechsel der Tiere noch der Pflanzen.

Vielleicht hängt dies damit zusammen, daß in den Geweben Enzyme („Amidasen“) vorhanden sind, welche die Säureamide im Augenblick des Entstehens verseifen[1]).

Führt man Säureamide (Azetamid, Benzamid) von außen in den Körper ein, so kann ein mehr oder weniger großer Anteil von ihnen, besonders beim Hunde, unzersetzt wieder ausgeschieden werden[2]).

---

[1]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **89**, 493 (1902).
[2]) O. Schultzen-M. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**, 124 (1872). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 38 (1877).

α-Aminosäuren.

1. Synthese und allgemeine Eigenschaften.

Die synthetische Darstellung der Aminosäuren, und zwar der α-Aminosäuren, d. h. der Aminosäuren, in denen die Aminogruppe der Karboxylgruppe benachbart ist, kann nach verschiedenen Methoden ausgeführt werden, z. B.

1. Durch Einwirkung von Ammoniak auf die α-Monohalogenfettsäuren

$$\underset{\text{Monochloressigsäure}}{CH_2Cl\cdot COOH} + HNH_2 = \underset{\text{Glykokoll}}{CH_2\cdot(NH_2)\cdot COOH}$$

$$\underset{\alpha\text{-Brompropionsäure}}{CH_3\cdot CHBr\cdot COOH} + HNH_2 = \underset{\alpha\text{-Aminopropionsäure}}{CH_3\cdot CH(NH_2).COOH}$$

2. Durch Einwirkung von Blausäure und Ammoniak auf die Aldehyde in alkoholischer Lösung und nachfolgender Verseifung der Amino-Zyanhydrine in alkoholischer Lösung (s. o. Nitril)

$$\underset{\text{Aldehyd}}{CH_3\cdot CHO} + \underset{\text{Blausäure}}{H\cdot CN} = \underset{\text{Zyanhydrin}}{CH_3\cdot CH\begin{matrix}OH\\CN\end{matrix}} + NH_3 = \underset{\text{Aminozyanhydrin}}{CH_3\cdot CH\begin{matrix}NH_2\\CN\end{matrix}} + H_2O$$

$$\underset{\text{Aminozyanhydrin}}{CH_3\cdot CH\begin{matrix}NH_2\\CN\end{matrix}} + 2H_2O = \underset{\alpha\text{-Aminopropionsäure}}{CH_3\cdot CH\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix}} + NH_3$$

Die Monohalogen-Fettsäuren, die für diese Reaktion erforderlich sind, werden erhalten, wenn man die Halogene bei Gegenwart eines Halogenüberträgers — roter Phosphor oder Jod — auf die Fettsäuren einwirken läßt. Die Erfahrung hat gezeigt, daß hierbei der Eintritt des Halogens stets in α Stellung erfolgt.

$$CH_3\cdot COOH + Cl_2 = CH_2Cl\cdot COOH + HCl$$

$$CH_3\cdot CH_2\cdot COOH + Br_2 = CH_3\cdot CHBr\cdot COOH + HBr.$$

Eine andere wichtige Methode[1]) wird durch die folgenden Gleichungen angedeutet, in denen R ein Alkyl bedeutet

$$\underset{\text{Äthylmalonsäureester}}{\begin{matrix}COOC_2H_5\\|\\CH_2\\|\\COOC_2H_5\end{matrix}} + Na \rightarrow \underset{\text{Natriumäthylmalonsäureester}}{\begin{matrix}COOC_2H_5\\|\\CHNa\\|\\COOC_2H_5\end{matrix}} + Br\cdot R \rightarrow \underset{\text{Alkylmalonsäureester}}{\begin{matrix}COOC_2H_5\\|\\CH\cdot R\\|\\COOC_2H_5\end{matrix}} + Br \rightarrow \underset{\text{Bromalkylmalonsäureester}}{\begin{matrix}COOC_2H_5\\|\\CBr\cdot R\\|\\COOC_2H_5\end{matrix}}$$

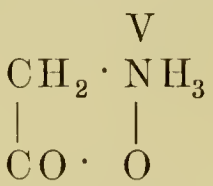
$$\underset{\text{Isobutylbrommalonsäure}}{\begin{matrix}COOH\\|\\C<\begin{matrix}Br\\CH_2\cdot CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\end{matrix}\\|\\COOH\end{matrix}} \rightarrow \underset{\text{beim Schmelzen}}{\begin{matrix}COOH\\|\\C<\begin{matrix}Br\\CH_2\cdot CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\end{matrix}\\|\\H\end{matrix}} + CO_2 \qquad \underset{\alpha\text{-Bromisokapronsäure.}}{}$$

$$\underset{\alpha\text{ Bromisokapronsäure}}{\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH\cdot CH_2\cdot CHBr\cdot COOH} + NH_3 = \underset{\alpha\text{ Amidoisobutylessigsäure (Leuzin)}}{\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)\cdot COOH}$$

---

[1]) E. Fischer u. W. Schmitz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 351, 1906.

Die Aminosäuren der Fettreihe sind in Wasser leicht lösliche, in starkem Alkohol schwer lösliche Körper, die in reinem Zustande leicht kristallisieren. Es sind amphotere Elektrolyte. Ihrer Struktur entsprechend zeigen sie sowohl saure, wie basische Eigenschaften. Durch das Nebeneinander der Amino- und Karboxylgruppe sind beide Charaktere erheblich abgeschwächt [1]). Es scheint so, als ob die Aminogruppe und die Karboxylgruppe sich im Molekül in der, durch die folgende Formel angedeuteten Weise absättigen.



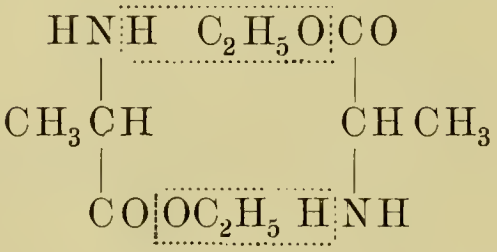
Als Basen bilden die Aminosäuren mit Säuren Salze, z. B. salzsaures Glykokoll $C_2H_5NO_2 \cdot HCl$. Sie binden auch Kohlensäure [2]).

Als Säuren bilden sie Metallsalze, besonders Kupferverbindungen, die durch verschiedene Kristallform und verschiedene Löslichkeit ausgezeichnet sind [3]), z. B. Glykokollkupfer $(NH_2CH_2CO_2)_2Cu + H_2O$.

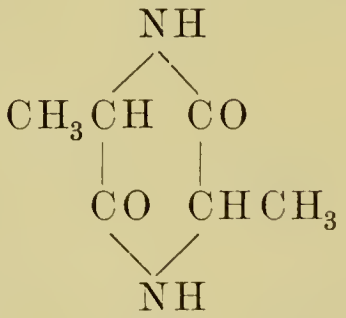
Der Wasserstoff der Karboxylgruppe kann wie bei anderen Säuren durch Alkoholradikale ersetzt werden. Die so entstandenen Ester [4]) sind in Wasser unlösliche Verbindungen, die mit Säuren besonders gut kristallisierende Salze bilden.

$(NH_2)CH_2 \cdot COOC_2H_5 \cdot HCl$
Salzsaurer Glykokolläthylester.

Die freien Ester gehen beim Stehen allmählich, beim Erhitzen leicht in die Diketopiperazide über, z. B.



Alaninäthylester



Dimethyldiketopiperazid

Durch Reduktion entstehen aus den Estern der Aminosäuren Aminoaldehyde [5]).

$$\underset{\text{Glykokolläthylester}}{CH_2(NH_2).COOC_2H_5} + H_2 = \underset{\text{Aminoazetaldehyd}}{CH_2(NH_2)COH} + C_2H_5(OH)$$

Letztere gehen leicht in eine Reihe wichtiger Ringkörper (s. Kap. 37, 38) über.

---

[1]) Vgl. M. Kanitz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 539 (1907).
[2]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 423 (1908).
[3]) F. Hofmeister, Sitzungsber. d. Wien. Akad. **75**, II (1877).
[4]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 433 (1901).
[5]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 956 (1908). E. Fischer, ebenda 1019.

Auch Säurechloride bilden die Aminosäuren, indem sich die Hydroxylgruppe der Karboxylgruppe durch Chlor ersetzen läßt, z. B.

$$[CH_2(NH_2)\cdot COCl]HCl.$$

Es läßt sich weiter ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch Alkohol oder Säureradikale ersetzen (s. Kap. 31).

$(CH_3\cdot NH)\cdot CH_2\cdot COOH$ — Methylglykokoll (Sarkosin)

$(HCO\cdot NH)\cdot CH_2\cdot COOH$ — Formylamidoessigsäure

$(C_6H_5CO\cdot NH)\cdot CH_2\cdot COOH$ — Benzoylamidoessigsäure (Hippursäure)

Die Azylverbindungen bilden mit Alkaloiden, besonders Bruzin, gut kristallisierende Salze.

Durch Anlagerung von Phenylisozyanat, Naphtylisozyanat[1]) oder Phenylsenföl u. a. an die Aminogruppe entstehen Hydantoinsäuren, die leicht in die durch ihre Schwerlöslichkeit und Kristallisationsfähigkeit ausgezeichneten Hydantoine übergehen.

$$\begin{array}{l} CH_2NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + C_6H_5\cdot N:C:O = \begin{array}{l} CH_2\cdot NH\cdot CO\cdot NH\cdot C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{array} =$$

$$\begin{array}{l} CH_2\cdot NH\cdot CO\cdot N\cdot C_6H_5 \\ | \qquad\qquad | \\ CO\text{———}| \end{array} + H_2O.$$

Wie in den Aminen, so läßt sich ganz allgemein auch in den Aminosäuren die Aminogruppe durch Einwirkung von salpetriger Säure gegen die Hydroxylgruppe austauschen.

$$NH_2\cdot C_2H_5 + HNO_2 = N_2 + C_2H_5\cdot OH + H_2O$$

Äthylamin — Äthylalkohol

$$NH_2\cdot CH_2\cdot CO_2H + HNO_2 = N_2 + (HO)CH_2\cdot CO_2H + H_2O$$

Glykokoll — Glykolsäure

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH\cdot NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Alanin

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array}$$

Milchsäure

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH\cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Asparaginsäure

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Apfelsäure

[1]) C. Neuberg-A. Manasse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2359 (1905). C. Neuberg-E. Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **5**, 456 (1907).

Eine ähnliche Wirkung kann auch durch Fermente, die in Organextrakten enthalten sind („Aminasen"), erzielt werden.

Das mit der Aminogruppe verbundene Kohlenstoffatom ist, abgesehen vom Glykokoll, ein asymmetrisches. Die Aminosäuren kommen daher in drei stereoisomeren Formen vor. Die nach den erwähnten Methoden synthetisch dargestellten Aminosäuren sind optisch inaktiv. Die natürlich vorkommenden Aminosäuren, sowie diejenigen, welche durch Enzyme (Trypsin, Erepsin, Endotrypsine) aus Eiweißkörpern entstehen, sind optisch aktiv. Durch Erhitzen mit Barytwasser auf 160—180°, durch Erhitzen mit Säuren oder Erwärmen mit verdünnten kaustischen Alkalien lassen sich die optisch aktiven Aminosäuren in die optisch inaktiven überführen. Aus den inaktiven werden die aktiven erhalten durch fraktionierte Kristallisation der Alkaloidsalze, besonders des Bruzinsalzes, der Formylderivate [1]). Sät man ferner Penicillium glaucum auf eine Lösung der optisch inaktiven Aminosäure, welche die erforderlichen Nährsalze enthält, so spaltet der Pilz die razemische Verbindung und verzehrt die sonst natürlich vorkommende Modifikation, so daß man deren optischen Antipoden gewinnen kann. Ähnlich verhalten sich Saccharomyzeten [2]).

2. Übersicht über die Aminosäuren [3]).

a) Aminosäuren der Monokarbonsäuren der Fettreihe.

Glykokoll (Glyzin) $CH_2(NH_2) \cdot COOH$. Das Glykokoll ist in freiem Zustande im Tierreich bisher nur in den Schließmuskeln der Kammuschel (Pecten irrad. und operc.), im Pflanzenreich im Zuckerrohr aufgefunden worden [4]).

Im Tierkörper findet es sich gepaart mit Cholalsäure in der Glykocholsäure der Galle (Kap. 42), gepaart mit Benzoesäure in der Hippursäure (s. Kap. 31).

Es entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes in wechselnder Menge, besonders reichlich bei der Spaltung des Leims. Hierbei wurde es zuerst entdeckt und erhielt seinen Namen „Leimsüß". Es entsteht ferner bei der tiefgreifenden Zersetzung gewisser Purine.

Das Glykokoll bildet farblose, monokline Kristalle von rhomboedrischer Form oder vierseitige Prismen. Es schmeckt süß, schmilzt

---

[1]) E. Fischer-O. Warburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2451, **33**, 2370, **38**, 3997 (1906).

[2]) F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **1**, 8 (1906). Daselbst auch Literatur. Biochem. Zeitschr. **8**, 438 (1908).

[3]) Vgl. E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 548 (1906).

[4]) Chittenden, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **178**, 266 (1875). Agnes Kelly, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 377 (1904). K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 174, (1899).

unter Zersetzung bei 232—236°, löst sich in 4,3 Teilen kalten Wassers, ist unlöslich in kaltem Alkohol oder Äther.

Kupferhydroxyd wird von einer heißen Glykokollösung gelöst, aus der konzentrierten Lösung scheiden sich beim Erkalten dunkelblaue Nadeln von Glykokollkupfer aus.

Zum Nachweis und zur Bestimmung[1]) des Glykokolls neben anderen Aminosäuren eignet sich das Chlorhydrat des Äthylesters (Schmp. 144°) und die Naphtylisozyanatverbindung (Schmp. 190—191°). Der Glykokolläthylester selbst siedet unter 10 mm Druck bei 51—52°, sein Pikrat schmilzt bei 154°, er geht in konz. wässeriger Lösung in das Diketopiperazid über. Naphtalinsulfoglykokoll Schmp. 159°. Glykokollphenylhydantoin Schmp. 195°.

Alanin $C_3H_7NO_2$, α-Aminopropionsäure $CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$. Kristallisiert in Nadeln oder schiefen rhombischen Säulen, löslich in 4,6 Teilen Wasser bei 17°, wenig löslich in Alkohol. Das bei der Spaltung der Eiweißkörper entstehende Alanin dreht als Chlorhydrat $[\alpha]_D + 10{,}3°$. Alaninäthylester siedet unter 11 mm Druck bei 48°, geht beim Erhitzen auf 180° in das Dimethyldiketopiperazid über[2]).

d-Alanin wird aus Seide[3]) dargestellt. d- und l-Alanin schmecken stark süß.

δ-Amino-n-valeriansäure fanden E. u. H. Salkowski bei der Fäulnis von Eiweiß und Leim[4]). Schmp. 157,5, löst Silberoxyd, aber kein Kupferoxyd.

Valin, d-α-Aminoisovaleriansäure $(CH_3)_2:CH \cdot CH(NH_2)CO_2H$ (?) entsteht bei der Spaltung der Eiweißkörper[5]). Sie wurde auch in den etiolierten Keimlingen von Lupinen und Vicia sativa gefunden[6]). 1 Teil löslich in 11 Teilen Wasser von 16,5°. $[\alpha]_D^{16} + 28{,}1°$. Die Kupferverbindung ist leicht löslich und kristallisiert in dunkelblauen, Kristallwasser haltenden Blättchen. l-Valin schmeckt stark süß, d-Valin schwach süß, gleichzeitig etwas bitter.

Isovalin $\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup C(NH_2) \cdot COOH$, bisher nur synthetisch dargestellt, liefert beim Gärversuch l-Isovalin[7]).

---

[1]) E. Fischer, s. auch M. Gonnermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 42 (1895). Ch. S. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 164 (1894). K. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Cem. **28**, 174 (1899).

[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 442 (1901), **39**, 462. E. Hoyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 347 (1901).

[3]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 462 (1906).

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 776 (1898). Schotten. Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 2240 (1888). S. Gabriel-W. Aschan, Ber. d. deutsch. chem Ges. **24**, 1364 (1891).

[5]) Gorup-Besanez, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **98**, 15. Nencki, Jour. f. prakt. Chem. **15**, 390 (1897). E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2320 (1906).

[6]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 405 (1888). E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 210 (1902).

[7]) F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **8**, 455 (1908).

d-α-Amino-n-kapronsäure entsteht durch Reduktion aus d-Glykosaminsäure (s. S. 253).

l-Leuzin[1]), α-Aminoisobutylessigsäure $(CH_3)_2:CH\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)\cdot CO_2H$ findet sich neben anderen Aminosäuren in den Keimlingen verschiedener Pflanzen. Es entsteht mit anderen Aminosäuren bei der Zersetzung des Eiweißes durch Trypsin sowie bei der Fäulnis und findet sich im Harn und in der Leber bei Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie[2]). Dieses Leuzin dreht in wässeriger Lösung links[3]), in salzsaurer rechts $[\alpha]_D + 17{,}5^0$, ebenso das Leuzin, welches bei der Zersetzung von Eiweißstoffen durch Säuren und Alkalien entsteht; es wird aber durch letztere bei der Darstellung mehr oder weniger razemisiert.

Das reine Leuzin bildet glänzende, dünne Kristallblättchen; beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es unter Verbreitung eines eigentümlichen Geruchs. Im geschmolzenen Rohr schmilzt es bei 295°. Es löst sich in 40—46 Teilen Wasser, schwer in siedendem Alkohol, beim Kochen mit Kupferazetat scheidet es sich aus seiner Lösung als Leuzinkupfer in blaßblauen Schüppchen ab.

Der Leuzinäthylester bildet eine alkalische Flüssigkeit, die unter 12 mm Druck bei 83,5°, unter 18 mm bei 88°, unter 761 mm bei 196° siedet. Der l-Leuzinester dreht rechts $[\alpha]_D^{20} + 13{,}1$, das Hydrochlorat[4]) in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D + 18{,}4$. Beim Erhitzen auf 160—180° verwandelt er sich in Leuzinimid[5]) (3—6-Dibutyl-2—5-Diketopiperazid).

Zur Charakterisierung dienen die Phenylisozyan-, Phenylthiozyan-, Benzolsulfoverbindungen. Bei der Oxydation mit salpetriger Säure entsteht „Leuzinsäure“ (α-Oxyisobutylessigsäure). Schmp. 78°, linksdrehend. i-Leuzinsäure, Schmp. 74° C[6]).

l-Leuzin schmeckt fade und ganz schwach bitter.

d-Leuzin ausgesprochen süß[7]), ebenso r-Leuzin.

d-Isoleuzin[8]) $\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup CH\cdot CH(NH_2)\cdot COOH$ findet sich neben l-Leuzin in den Melasse-Entzuckerungslaugen, in den Keimpflanzen von Vicia sativa u. a. Es bildet sich bei der hydrolytischen Spaltung

---

1) G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **1**, 6 (1870). E. Schulze-A. Likiernik, Zeitsch. f. physiol. Chem. **17**, 513 (1892). B. Gmelin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 21 (1893). F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. **8**, 399 (1908).

2) F. Th. Frerichs-G. Städeler, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1854, 382.

3) J. Mauthner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 222 (1883). J. Lewkowitsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 1439 (1884).

4) F. Röhmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1980 (1897), **31**, 2188 (1898).

5) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 283 (1900). H. Ritthausen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2109 (1896).

6) F. Röhmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1981 (1897). P. Waage, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **118**, 295.

7) E. Fischer-O. Warburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 4005 (1905).

8) F. Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1809 (1904), **40**, 2538 (1906). Biochem. Zeitschr. **8**, 399 (1908). E. Schulze-E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 38 (1905). P. A. Levene-W. A. Jacobs, Biochem. Zeitschr. **9**, 231 (1908).

pflanzlicher und tierischer Eiweißkörper durch Säuren und Fermente. Es unterscheidet sich vom l-Leuzin durch sein optisches Verhalten. $[\alpha]_D^{20}$ in wässeriger Lösung $+ 9{,}74^0$, in $20\,\%$iger Salzsäure $+ 36{,}8$. Sein Kupfersalz ist ebenso wie das des Valins in Methylalkohol äußerst leicht löslich. Es hat einen schwach adstringierenden, bitteren Geschmack. Beim vorsichtigen Erhitzen auf 200^0 C spaltet sich CO_2 ab, es entsteht d-Amylamin $\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup\!\!CH \cdot CH_2(NH_2)$ und „Isoleuzinimid“.

b) Aminosäuren von Dikarbonsäuren und ihre Amide.

COOH	$CO \cdot NH_2$	COOH	$CONH_2$
CH_2	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$
$CHNH_2$	$CH \cdot NH_2$	$CH \cdot NH_2$	$CH \cdot NH_2$
COOH	COOH	COOH	COOH
Asparaginsäure	Asparagin	Glutaminsäure	Glutamin

Asparaginsäure und Glutaminsäure entstehen bei der hydrolytischen Spaltung der verschiedensten Eiweißstoffe. Im Pflanzenreiche sind beide Aminosäuren sehr verbreitet und scheinen hier aus ihren Amiden, dem Asparagin und Glutamin, zu entstehen. Im Tierreiche findet sich l-Asparaginsäure nur im Speicheldrüsensekret von Tritum nodosum und anscheinend auch anderer Schnecken neben „Pepton“ [1]).

Asparaginsäure $C_4H_7O_4N$ wird wohl am zweckmäßigsten aus Asparagin durch Kochen mit Salzsäure dargestellt, da dieses sich aus Pflanzenteilen, z. B. etiolierten Keimlingen von Lupinus luteus, die bis $20\,\%$ der Trockensubstanz an Asparagin enthalten können, leicht gewinnen läßt. Auch aus der Melasse wird Asparaginsäure gewonnen. Man fällt diese nach dem Verdünnen mit Bleiessig und das Filtrat des Bleiniederschlages mit Merkuronitrat. Der Quecksilberniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die Lösung verdunstet. Zur Reinigung behandelt man den Rückstand zuerst mit Alkohol, löst ihn in Wasser und fällt die Asparaginsäure mit Kupferazetat.

l-Asparaginsäure kristallisiert in rhombischen Blättchen oder Säulen, löst sich in 256 Teilen Wasser bei 10^0 C und 18,6 Teilen von 100^0 C; sie dreht in wässeriger und alkalischer Lösung links, bei Gegenwart von 3 Mol. Salzsäure ist $[\alpha]_D^{20} + 26^0$. Ihr Diäthylester siedet unter 11 mm Druck bei $126{,}5^0$; im Gegensatz zu den Estern der einbasischen Aminosäuren wird er durch mehrstündiges Kochen

---

[1]) K. Schönlein, Zeitschr. f. Biol. **36**, 523 (1898). Henze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 348 (1901).

mit Wasser nicht in Asparaginsäure zurückverwandelt, wohl aber durch ein- bis zweistündiges Erhitzen mit überschüssigem Barytwasser auf dem Wasserbade. Fällt man dann den überschüssigen Baryt genau mit Schwefelsäure aus, so bleibt das Asparagin beim Verdampfen rein zurück. Man kann auch nach E. Fischer die Estermethode (s. u.) zur Isolierung der Asparaginsäure aus komplizierten Gemischen verwenden.

Asparagin $C_4H_8O_3N_2 + H_2O$. Das aus dem Saft von gekeimten Leguminosen dargestellte Asparagin bildet mit 1 Mol. Kristallwasser große rhombische hemiedrische Prismen, die sich in 47 Teilen Wasser von 20° lösen; es ist in Alkohol unlöslich. Man benutzt dies zum mikroskopischen Nachweis von Asparagin. Legt man asparaginhaltige Pflanzenteile in Alkohol, so scheidet sich das Asparagin häufig kristallinisch aus.

In den Keimlingen von Vicia sativa findet sich neben linksdrehendem Asparagin auch rechtsdrehendes [1]). Es zeichnet sich durch seinen süßen Geschmack aus.

Glutaminsäure (α-Aminoglutarsäure) $C_5H_9O_4N$ kristallisiert in rhombisch-sphenoidisch-hemiedrischen Kristallen, löst sich in 100 Teilen Wasser von 16°. Die natürlich vorkommende Glutaminsäure dreht in wässeriger und saurer Lösung rechts, die Salze drehen links [2]).

Der Diäthylester siedet unter 10 mm Druck bei 139—140° C. Von der Asparaginsäure läßt sie sich durch die schwerere Löslichkeit ihres Chlorhydrats trennen.

Glutamin $C_5H_{10}O_3N_2$ wird aus den mit Bleiessig gereinigten Pflanzenextrakten (Rübensaft, Extrakt aus Rübenblättern, Kürbis, Wicken etc.) mit Merkurinitrat abgeschieden [3]). Der Niederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert und bei gelinder Wärme verdunstet. Der Rückstand kann neben Glutamin auch Asparagin, ferner Tyrosin, Arginin etc. enthalten. Tyrosin ist in Wasser schwerer löslich als alle anderen Stoffe, Arginin ist fällbar durch Phosphorwolframsäure (s. u.).

Vom Asparagin läßt sich das Glutamin durch seine leichtere Löslichkeit in Wasser trennen; es unterscheidet sich von ihm durch seine Kristallform, ferner dadurch, daß die Kupferverbindung des Glutamins in feinen Nadeln, die des Asparagins körnig kristallisiert.

c) Aminosäuren der aromatischen Reihe.

Zur aromatischen Reihe gehören, wie wir später sehen werden, die Körper, die sich vom Benzol ableiten. Die Aminosäuren, welche

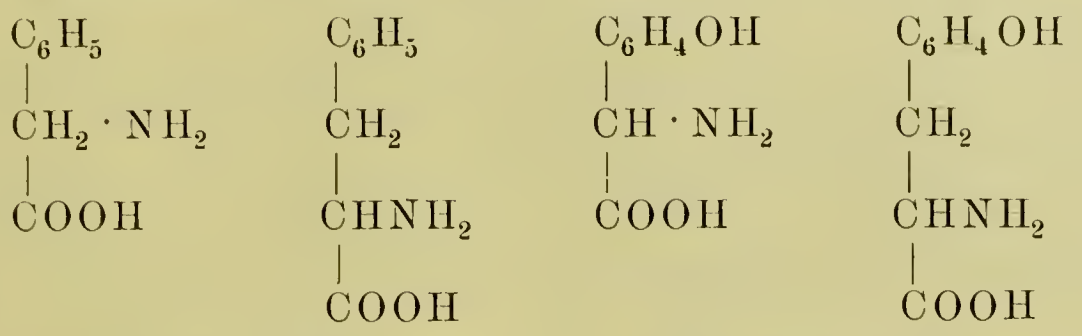
---

1) Piutti, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 1691 (1886).

2) Gorup-Besanez, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 780 (1877).

3) E. Schulze u. E. Bosshard, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 312 (1883), **29**, 1882 (1896), Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 306, 327 (1894).

physiologische Bedeutung haben, enthalten den Rest $-C_6H_5$ und $-C_6H_4 \cdot OH$ eingefügt an Stelle eines Wasserstoffatoms in die endständige Methylgruppe einer Aminofettsäure (vgl. Kap. 30).



Phenyl-α-aminoessigsäure — Phenyl-α-aminopropionsäure (Phenylalanin) — Oxyphenyl-α-aminoessigsäure — Oxyphenyl-α-aminopropionsäure (Tyrosin)

Oxyaminosäuren.

a) Monokarbonsäuren.

Diese erst wenig durchforschte Gruppe von Stoffen enthält das seit lange als Spaltungsprodukt des Seidenleims bekannte Serin, das synthetisch dargestellte Isoserin und die Tetraoxyaminokapronsäuren, von denen eine ein Spaltungsprodukt des Knorpels ist, eine andere, die Glykosaminsäure, synthetisch dargestellt wurde (s. S. 253). In naher Beziehung zu Oxyaminosäuren stehen das Prolin und Oxyprolin.

Serin $CH_2(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$.

Darstellung aus Seide[1]). Gelbe lombardische Rohseide wird je zweimal mit je 25 Tl. Wasser 3 Stunden im Autoklaven auf 118° erhitzt. Die Lösung des so erhaltenen Seidenleims wird mit Schwefelsäure (auf 1 Tl. Trokkensubstanz, 2 Tl. konzentrierter Schwefelsäure, 8 Tl. Wasser) 24 Stunden am Rückflußkühler gekocht, Schwefelsäure mit Baryt genau ausgefällt und mit Tierkohle entfärbt, beim Eindampfen kristallisiert l-Tyrosin, aus dem Filtrat ziemlich langsam Serin.

Synthetisch[2]) aus Glykolaldehyd, Ammoniak und Blausäure oder Anlagerung von Blausäure an Aminoaldehyd.

Kristallisiert in dünnen, monoklinen Blättchen 1 Tl. l. in 24 Tl. Wasser von 20°. — Phenylzyanat Schmp. 165,5. β-Naphtalinsulfoserin Schmp. 210°.

Geht durch Reduktion in α-Alanin, durch Oxydation mit salpetriger Säure in Glyzerinsäure über.

d- und l-Serin durch Zerlegung der p-Nitrobenzoylverbindung mittelst Chinin und Bruzinsalz[3]).

---

[1]) E. Fischer-A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 224 (1902). Cramer, Journ. f. prakt. Chem. **96**, 76.

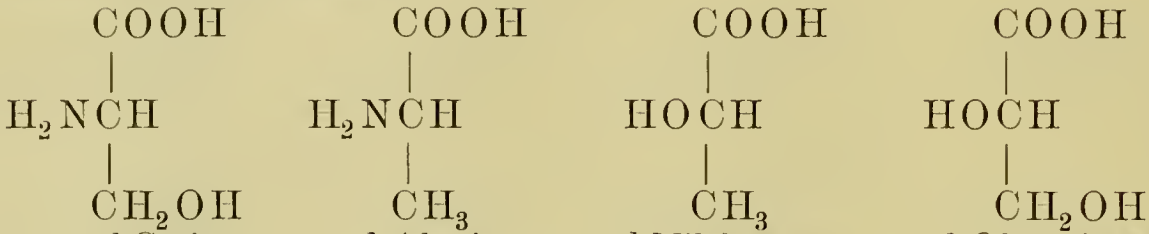
[2]) E. Fischer-Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3787 (1902). H. Leuchs-W. Geiger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2644 (1906).

[3]) E. Fischer-W. Jakobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2942 (1906). **40**, 1057 (1908).

Das Anhydrid des l-Serins entsteht bei der Hydrolyse des Seidenfibroins [1]).

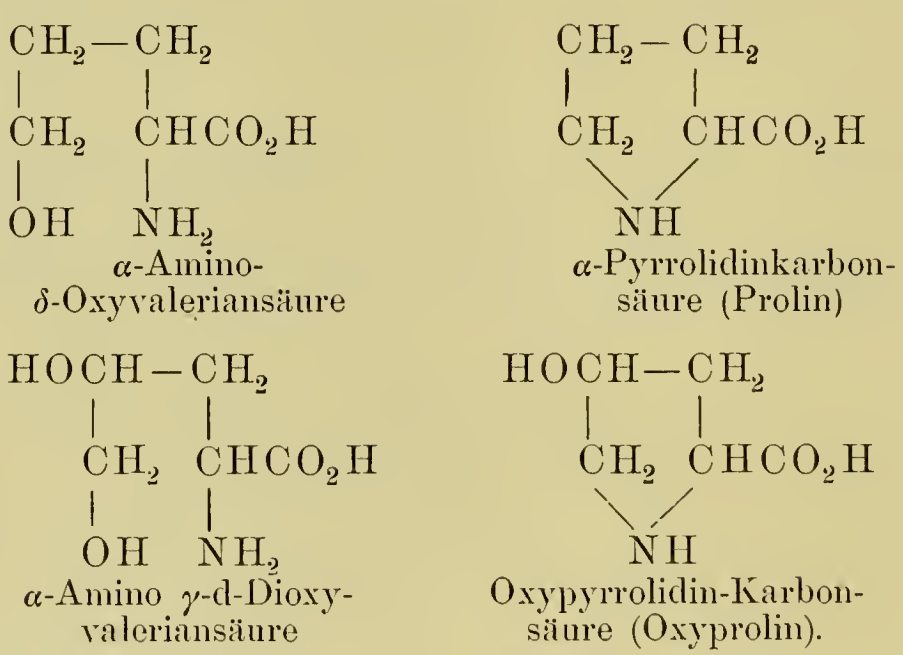
d-Serin $[\alpha]_D^{20} + 6{,}87^0$ in salzsaurer Lösung $[\alpha]_D - 14{,}32^0$; schmeckt ausgesprochen süß, l-Serin schwächer süß mit fadem Beigeschmack.

l-Serin, d-Alanin, d-Milchsäure und d-Glyzerinsäure haben die entsprechende Konfiguration [2]) u. [3]).



Isoserin. $CH_2(NH_2) \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$ aus β-Chlormilchsäure und Ammoniak, aus Dibrompropionsäure Silberoxyd und Ammoniak [4]), sowie durch partielle Desaminierung von Diaminopropionsäure. Durch Reduktion entsteht aus ihm β-Alanin. Bildet ein aus heißem Wasser kristallisierendes komplexes Kupfersalz $C_3H_5O_3NCu + 3H_2O$, Phenylisozyanat Schmp. 180—181. — Isoserin ist geschmacklos.

α-Amino d-Oxyvaleriansäure [5]) ist synthetisch dargestellt worden, geht beim Abdampfen mit Salzsäure unter Wasserabgabe in die α-Pyrrolidinkarbonsäure über. In analoger Weise würde vielleicht aus α-Amino-γ-d-Dioxyvaleriansäure Oxypyrrolidinkarbonsäure entstehen.



Prolin und Oxyprolin s. Kap. 37, 1.

---

1) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1501 (1908).

2) E. Fischer-W. Jakobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2942 (1906). **40**, 1057 (1908).

3) E. Fischer-K. Raske, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3717 (1907).

4) Max Ellinger. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 335 (1904). C. Neuberg-P. Mayer, Biochem. Zeitschr. **3**, 116 (1907). C. Neuberg-M. Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 341 (1904).

5) S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 452 (1905).

Tetraoxyaminokapronsäure aus Knorpel s. A. Orgler-Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 407 (1903).

d-Glykosaminsäure s. S. 253.

b) Dikarbonsäuren.

Oxyaminobernsteinsäure $CO_2H \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ wurde von Zd. H. Skraup[1]) unter den Produkten, welche bei der hydrolytischen Spaltung des Kaseins mit Salzsäure entstehen, gefunden. Eine inaktive Form von ihr ist von C. Neuberg und M. Silbermann[2]) durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Diaminobernsteinsäure erhalten worden.

Oxyaminokorksäure (?) fand Wohlgemuth[3]) bei der Hydrolyse von Eiweißstoffen der Leber.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 274 (1904).
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 147 (1905).
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4364 (1904).

22. Kapitel.

Trennung und Darstellung der Aminosäuren. 1. Abscheidung als Quecksilber- oder Kupferverbindungen. 2. Nachweis und Bestimmung im Harn. 3. Estermethode von E. Fischer.

Die bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes entstehenden Aminosäuren.

Die Aminosäuren im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

Trennung und Darstellung der Aminosäuren.

Der Physiologe kommt in die Lage, die Aminosäuren aufzusuchen in den Extrakten von Pflanzen oder tierischen Organen, im Harn, unter den Spaltungsprodukten von Eiweißstoffen u. a. m. Die Methoden, die hierbei zur Verwendung kommen, haben sich der Beschaffenheit des jeweiligen Ausgangsmaterials, sowie der Art und Zahl der Aminosäuren anzupassen.

1. Abscheidung als Quecksilber- oder Kupferverbindungen.

Die Pflanzen- oder Organextrakte sind zuerst durch Fällen mit Bleiazetat oder Tannin, weiter durch Bleiessig von Salzen, Eiweißstoffen u. a. zu befreien. Man dampft dann, nachdem man das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff ausgefällt und das Schwefelblei abfiltriert hat, ein. Hierbei kristallisiert zunächst das schwer lösliche Tyrosin zum größten Teil aus. Man filtriert ab und engt weiter ein. Hierbei kann eine Abscheidung von mehr oder weniger deutlich kristallinischen Massen, „Leuzin“ (Rohleuzin), siehe Fig. 22, erfolgen. Ist dies nicht der Fall, so kann man einen Teil der Amidosäuren durch Merkurinitrat, Phenylalanin durch Phosphorwolframsäure [1]) ausfällen. Man filtriert den

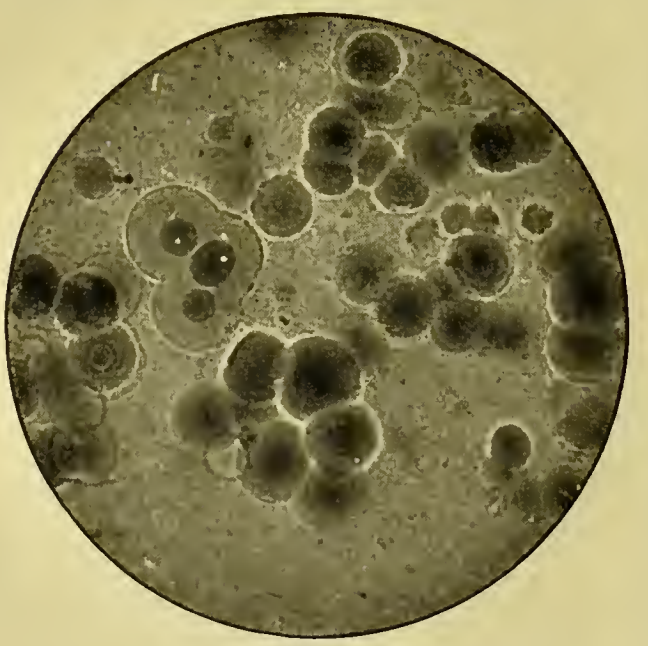


Fig. 22. „Rohleuzin“.

[1]) E. Schulze-Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 210 (1902).

Quecksilber-Niederschlag ab, zerlegt ihn mit Schwefelwasserstoff und dampft ein, indem man nach einiger Zeit mit Ammoniak neutralisiert (vgl. Asparagin, Glutamin). Zur weiteren Trennung des Rohleuzins kann man die Kupferverbindungen benutzen. Man erhitzt mit Kupferazetat, filtriert einen etwa entstehenden Niederschlag ab und sättigt das Filtrat heiß mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd. Man filtriert, dampft ein und extrahiert mit Alkohol. Ein Teil bleibt ungelöst, ein Teil geht in Lösung. Diese Trennung mit Kupferverbindungen führt aber häufig noch nicht zum Ziel, da sich die Kupferverbindungen und die aus ihnen in Freiheit gesetzten Amidosäuren gegenseitig in Lösung halten und besonders das Leuzin mit der Amidovaleriansäure in molekularem Verhältnis kristallisiert. Man muß dann die Trennung mit Hilfe der Ester, der Phenylzyanat-, Phenylsulfozyanat-, Naphtylisozyanatverbindungen [1]), der Benzolsulfo- [2]), der β-Naphtalinsulfoverbindungen [3]) etc. weiterführen, vorausgesetzt, daß man nicht vorzieht, von vornherein die Estermethode (s. u.) anzuwenden.

2. Nachweis und Bestimmung der Aminosäuren im Harn [4]).

Auch aus dem Harn kann sich in manchen Fällen, z. B. bei der Phosphorvergiftung nach der Behandlung mit Bleiazetat und Entfernen des Bleis mit Schwefelwasserstoff „Leuzin“ und Tyrosin beim Eindampfen abscheiden. Sind die zu erwartenden Mengen von Aminosäuren aber klein, so benutzt man zu ihrer Gewinnung die Überführung in die α-Naphtalinsulpho-Verbindung. Hierbei ist zu beachten, daß auch im normalen Harn Glykokoll, gepaart mit Benzoesäure und anderen Säuren enthalten ist und daß es aus diesen Verbindungen beim Stehen des Harns durch Bakterien-Fermente abgespalten werden kann. Stören kann auch der Ammoniakgehalt des Harns durch Bildung des Amids der Naphtalinsulfosäure. Will man die Hippursäure zunächst entfernen, so schüttelt man den Harn, nachdem man ihn mit Bleiazetat gefällt, das überschüssige Blei entfernt und mit Salzsäure angesäuert hat, wiederholt mit Essigäther aus. Der Harn wird hierauf mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit einer ätherischen Lösung von Naphtalinsulfochlorid $C_{10}H_7SO_2Cl$ geschüttelt. Die ätherische Schicht wird im Scheidetrichter getrennt und der Harn zur Entfernung des gelösten Reagens noch einmal mit Äther geschüttelt. Hierauf wird der Harn, um die Naphtalinsulfoverbindungen der Aminosäuren in Freiheit zu setzen, mit Salzsäure angesäuert. Beim Schütteln mit Äther werden sie aufgenommen. Der Ätherrückstand, der unter Umständen neben den

---

1) C. Neuberg-Manasse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2359 (1905).

2) S. G. Hedin, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3196 (1890).

3) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3779 (1902), **39**, 4144 (1906).

4) A. Ignatowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 371 (1904). G. Embden-H. Reese, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 411 (1906). G. Forssner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 15 (1906).

Naphtalinsulfoaminosäuren auch das Amid der Naphtalinsulfosäure enthalten kann, wird umkristallisiert ev. über geeignete Salze gereinigt, gewogen und auf Aminosäuren weiter verarbeitet.

3. Die Estermethode von E. Fischer[1]).

Sie beruht auf der fraktionierten Destillation der Äthylester der Aminosäuren.

Siedepunkte der Äthylester der Aminosäuren.

Glykokoll	bei 10 mm Druck	52°		Leuzin	12 mm Druck	83,5°
Alanin	„ 11 „	„	48°	Prolin	„	„	?
Aminovaleriansäure	„	„	?				

Asparaginsäure	11 mm	Druck	126,5
Glutaminsäure	10 „	„	139,5
Phenylalanin	10 „	„	143,0
Serin	„	„	?

Wenn man auf die Gewinnung der optisch aktiven Formen verzichten will, so wird das Aminosäuregemenge zuerst durch Erhitzen mit Barythydrat razemisiert. Man entfernt den überschüssigen Baryt, indem man in die heiße, nicht zu konzentrierte Lösung Kohlensäure einleitet. Nach Abfiltrieren des Baryumkarbonats wird eingeengt. Hierbei scheidet sich Leuzin ab, das abfiltriert und durch Überführung in das Phenylhydantoin, die Benzoyl- oder Benzolsulfosäureverbindung identifiziert wird. Das Filtrat vom Leuzin wird mit Salzsäure gesättigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Die stark konzentrierte Lösung wird nochmals mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und ins Kühle gestellt. Hierbei scheidet sich das Hydrochlorat der Glutaminsäure ab. Man vermischt den Kristallbrei mit dem gleichen Volumen eiskalten Alkohol, saugt ab und wäscht mit wenig eiskaltem Alkohol nach.

Die salzsaure Mutterlauge wird mit absolutem Alkohol übergossen und mit trockener Salzsäure zuletzt unter Erwärmen auf dem Wasserbade gesättigt. Die salzsaure alkoholische Lösung wird bei 15—30 mm Druck und höchstens 50° stark eingedampft und nochmals mit Salzsäure gesättigt.

Die mit Salzsäure gesättigte alkoholische Lösung bleibt nach Impfen mit einem Kriställchen von salzsaurem Glykokollester 12 Stunden bei 0° stehen. Hierbei scheidet sich salzsaurer Glykokolläthylester ab. Er wird abgesaugt und zeigt nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem Alkohol den Schmelzpunkt 144°. Zur völligen Abscheidung wird die Mutterlauge konzentriert, nochmals mit Salzsäure gesättigt und nach Einimpfen einiger Kristalle des salzsauren Glykokollesters unter häufigem Rühren in eine Kältemischung gestellt.

Das Filtrat wird bei einer 40° nicht übersteigenden Temperatur unter stark vermindertem Druck abdestilliert.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 581 (1906).

Aus dem im Kolben zurückbleibenden salzsauren Ester werden die Ester mit Alkali abgeschieden und mit Äther aufgenommen. Hierzu verdünnt man die Masse mit dem halben Volumen Wasser, überschichtet mit dem 1½fachen Volumen Äther, kühlt in einer Kältemischung sorgfältig ab, setzt soviel starke Natronlauge hinzu, daß die freie Salzsäure neutralisiert ist, und endlich einen erheblichen Überschuß von feingekörntem festem Kaliumkarbonat. Hierdurch werden zuerst die schwach basischen Ester der Asparaginsäure und Glutaminsäure zerlegt. Nach gutem Schütteln wird der Äther abgegossen und durch neuen Äther ersetzt. Zu der wieder sorgfältig gekühlten Masse wird in einzelnen Portionen 33% Natronlauge und Kaliumkarbonat zugegeben, bis sämtliche Salzsäure gebunden ist und die Masse durch Kaliumkarbonat einen dicken Brei bildet. Hierbei wird der Äther wiederholt erneuert, die Masse kühl gehalten und kräftig geschüttelt.

Die vereinigten ätherischen Auszüge werden mit Kaliumkarbonat geschüttelt, abgegossen und über entwässertem Natriumsulfat getrocknet.

Der Äther wird unter vermindertem Druck bei gewöhnlicher Temperatur verdampft. Die Ester werden zuerst unter dem mit der Wasserstrahlpumpe zu erzielenden Druck vom Wasserbade destilliert und zwar bei einer Temperatur des letzteren für eine erste Fraktion bis 60°, für eine zweite bis 80°, für eine dritte bis 100°, dann bei 0,5 mm Druck; weiter destilliert man aus dem Ölbad in 2—3 Fraktionen bis 160°. Die bis 100° übergegangenen Ester werden nochmals bei 10 mm Druck über freier Flamme unter Beachtung der Temperatur der Dämpfe destilliert. Sie bestehen aus dem Ester des Glykokolls, Alanins, Prolins, der α-Aminovaleriansäure und der größten Menge des Leuzins und Isoleuzins.

Unter einem Druck von 0,5 mm über 100° sieden die Ester der Asparagin- und Glutaminsäure, fast die gesamte Menge des Phenylalanins, des Serins, zuweilen der Pyrrolidinkarbonsäure als Zersetzungsprodukt des Glutaminsäureesters.

Zur Abscheidung des Phenylalaninesters verdünnt man die Ester, welche bei 100—130° übergegangen sind, mit der 4 bis 5fachen Menge Wasser und schüttelt mit dem gleichen Volumen Äther[1]). Die in diesen mit hinübergehenden Ester der Glutaminsäure und Asparaginsäure entzieht man ihm wieder durch Schütteln mit Wasser.

Zur Gewinnung von Serin setzt man zu der unter 0,5 mm Druck bei 100—130° übergehenden Fraktion einige Prozent Wasser und das 5—8fache Volumen Petroläther. Der Serinester scheidet sich als Öl ab, man schüttelt ihn zur Entfernung von Leuzin, Phenylalanin, Asparagin- und Glutaminsäureester mehrmals mit Petroläther.

Nachdem die Ester soweit getrennt sind, erfolgt die Rückverwandlung in die Aminosäuren.

---

[1]) Vgl. E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 133 (1907).

Dies geschieht für die Fraktionen, die unter 100^0 sieden, durch mehrstündiges Kochen mit der fünffachen Menge Wasser am Rückflußkühler. Man kocht bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion.

Die Ester, die nach Abtrennung des Serins und Phenylalanins bleiben, erhitzt man mit einem Überschuß von Barymhydroxyd 1 bis $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad. Der Phenylalaninester wird durch ein- bis zweimaliges Abrauchen mit starker Salzsäure zerlegt.

Auch der Serinester wird mit Barythydrat zerlegt.

Die weitere Trennung und Reinigung der Aminosäuren erfolgt auf Grund der früher angegebenen Eigenschaften der einzelnen Säuren.

Die bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes entstehenden Aminosäuren.

Die Estermethode wurde von E. Fischer und seinen Schülern (Abderhalden u. a.), dann aber auch von anderen Forschern dazu benutzt, um die Aminosäuren, welche bei der Spaltung verschiedener Eiweißkörper entstehen, darzustellen und ihr Mengenverhältnis zu bestimmen. Von den Ergebnissen sind eine Reihe auf der folgenden Tafel (s. S. 277) verzeichnet.

Bei ihrer Beurteilung ist zu berücksichtigen, daß die angeführten Zahlen nur Annäherungswerte sind. Quantitativ, im Sinne der exakten Chemie, ist die Trennung der Aminosäuren nach der Estermethode nicht, da solche Trennungen nicht ohne Verluste auszuführen sind und, je nach der Geschicklichkeit des Arbeiters und der Beschaffenheit des Ausgangsmaterials, zu etwas abweichenden Ergebnissen führen werden; außerdem geht bei der Veresterung und nachfolgenden Destillation ein Teil der Ester in andere Produkte z. B. Diketopiperazide über.

Die Tabelle zeigt, daß alle Eiweißkörper, soweit sie darauf untersucht wurden, Alanin, Leuzin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Tyrosin, Phenylalanin, wohl stets auch kleine Mengen von Serin und Aminovaleriansäure enthalten. Glykokoll ließ sich in einigen echten Eiweißstoffen nicht nachweisen, ist aber in großer Menge im Leim und Seidenfibroin enthalten. Der Leim zeichnet sich durch den Mangel einer Tyrosin liefernden Gruppe seines Moleküls und die geringe Menge Phenylalanin aus, während das Seidenfibroin außerordentlich große Mengen Tyrosin liefert. Auch die Menge des Glykokolls und Alanins, die aus Seidenfibroin entsteht, ist eine sehr große, ebenso die des Serins. Der Seidenleim ist ausgezeichnet durch seinen großen Gehalt an Alanin und Serin. Unter den echten Eiweißstoffen zeichnen sich einige, besonders pflanzliche Eiweißstoffe durch die große Menge Glutaminsäure, andere durch die kleinen Mengen von Leuzin, Hordein durch die große Menge Prolin aus, die sie bei der Spaltung liefern usw. (Aminosäuren der Protamine s. Kap. 45, 2). Es bestehen also zum Teil

Aminosäuren in 100 Teilen aschefreiem, trockenem Eiweiß.

	Glykokoll	Alanin	Valin	Leuzin	Asparaginsäure	Glutaminsäure	Prolin	Oxyprolin	Serin	Tyrosin	Phenylalanin
Ovalbumin[1]) . .	—	2,1	—	16,1	1,5	8,0	2,25	—	—	1,1	4,4
Serumalbumin[2]) .	—	2,68	—	20,0	3,12	1,52	1,04	—	0,6	2,1	3,08
Laktalbumin[16]) .		2,5	0,9	19,4	1,0	10,1	4,0			0,85	2,4
Serumglobulin[3]) .	3,52	2,2		18,7	2,5	2,2	2,7				3,8
Syntonin aus Rindfleisch[4]) . .	0,5	4,0	0,9	7,8	0,5	13,6	3,3			2,2	2,5
Kasein[5])	—	0,9	1,0	10,5	1,2	10,7	3,1	0,25	0,23	4,5	3,2
Vitellin[6])	1,1	+	2,4	11,0	0,5	12,2	3,3	—	—	1,6	2,8
Legumin (Erbse)[12])	0,38	2,08	+	8,0	5,3	13,8	3,22		0,53	1,55	3,75
Phaseolin (Bohne)[12])	0,55	1,80	1,04	9,65	5,24	14,54	2,77		0,38	2,18	3,25
Glutenin } Weizen[12])	0,89	4,65	0,24	5,95	0,91	23,42	4,23		0,75	4,25	1,97
Gliadin } Weizen[12])	—	2,00	0,21	5,61	0,58	37,32	7,06		0,13	1,20	2,35
Leukosin } Weizen[12])	0,94	4,45	0,18	11,34	3,35	6,73	3,18		—	3,34	3,83
Hordein (Gerste)[12]) u. [13])	—	0,43	0,13	5,67	?	36,35	13,73	?	?	1,64	5,03
Keratin (Horn)[7]) .	0,45	1,60	4,5	15,3	2,5	17,2	3,7		1,1	3,6	1,9
do. (Pferdehaar)[8])	4,7	1,5	0,9	7,1	0,3	3,7	3,4		0,6	3,2	3,89
Elastin[14])	25,75	6,58	1,0	21,38	—	0,76	1,74		—		0,34
Leim[9])	16,5	0,8		2,1	0,56	0,88	5,2	3,0	+	—	0,4
Seidenleim[10]) . .	0,2	5,0						∠0,2	∠7		
Seidenfibroin[11]) v. Seidenraupe .	36,0	21,0		1,5			+		∠1,6	10,0	1,5
v. Spinnen[15]) .	35,13	23,4		1,76	?	11,7	3,68		?		—

E. Fischer-Abderhalden u. a. Zeitschr. f. physiol. Chem.: [1]) **46**, 24. [2]) **37**, 498. [3]) **44**, 22. [4]) **51**, 408. [5]) **44**, 23. [6]) **48**, 505. [7]) **52**, 348. [8]) **46**, 39. [9]) **35**, 70. [10]) **35**, 224. [11]) **33**, 177, **35**, 221, **39**, 155. [12]) Thomas B. Osborne-S. Clapp: The American Journ. of Physiol. **19**, 124, **17**, 233, **19**, 118, 468, 475 (1907), **20** (1908). Weiter in Zeitschr. f. physiol. Chem. [13]) H. Kleinschmidt: **54**, 110 (1907). [14]) E. Abderhalden: **41**, 293 (1904). H. Schwarz: **18**, 487 (1893). [15]) E. Fischer: **53**, 126 (1907). [16]) E. Abderhalden: **51**, 409 (1907).

recht große Unterschiede bei den einzelnen Eiweißkörpern, und es zeigen Eiweißkörper große Verschiedenheiten, die man wie z. B. Ovalbumin und Serumalbumin als einander sehr ähnliche Körper zu betrachten gewohnt ist.

Die Aminosäuren im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

Das Eiweiß, welches die Tiere in ihrer Nahrung aufnehmen, wird bekanntlich im Magen durch die vereinigte Wirkung des Pepsins und der Salzsäure peptonisiert. Je nach der aufgenommenen Menge wird es mehr oder weniger vollkommen im oberen Teile des Dünndarms resorbiert. Was nicht resorbiert wird, fällt der Wirkung des Trypsins und der Fäulnis anheim. Hierbei entstehen dieselben Aminosäuren, wie bei der Spaltung durch Säuren. Sie werden, wie die Untersuchung des Darminhalts zeigt, für gewöhnlich[1]) sehr schnell resorbiert. Aber auch die Eiweißkörper, die in Form von Albumosen und Peptonen von der Darmschleimhaut aufgesaugt werden, können in der Darmwand der Wirkung eines Enzyms — des Erepsins[2]) — anheimfallen, welches sie ähnlich wie das Trypsin im Darmkanal unter Bildung von Aminosäuren spaltet.

Was wird aus diesen Aminosäuren weiter im Stoffwechsel? Zur Beantwortung dieser Frage geben wir Tieren Aminosäuren zu fressen und untersuchen zunächst nur, ob sie resorbiert und im Stoffwechsel verbrannt, oder ob sie unverändert oder verändert mit dem Harn ausgeschieden werden.

Glykokoll[3]) wird vollkommen verbrannt. Bei den anderen Aminosäuren hängt es davon ab, welches der beiden Stereoisomeren man verfüttert.

Es wird nämlich derjenige Körper im Stoffwechsel vorwiegend verbraucht, der bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes entsteht oder sich im Stoffwechsel des Tieres und der Pflanze bildet. Das ist beim Alanin und der Glutaminsäure die d-, beim Leuzin, Phenylalanin, Tyrosin und der Asparaginsäure die l-Verbindung. Füttert man ein Tier mit der Razemverbindung, z. B, mit i-Alanin[4]), so erscheinen im Harn des Menschen und des Hundes — unabhängig von ihrer Ernährung — wechselnde Mengen von l-Alanin, ähnlich nach Eingabe von i-Leuzin, i-Asparaginsäure, i-Tyrosin und i-Phenyl-

---

1) Vgl. G. Maetzke, Beobachtungen an Hunden mit Anus praeternaturalis. Inaug.-Diss., Breslau 1905. E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 164 (1905). E. Abderhalden, O. Prym u. E. S. London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 326 (1907).

2) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 451, (1901), **35**, 134. **36**, 13 (1902).

3) O. Schultzen u. M. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**, 124 (1872). W. v. Knieriem, ebenda, **10**, 263 (1874), **13**, 36 (1877). A. Ignatowski, Zeitschr. f. Physiol. Chem. **42**, 371 (1904).

4) M. Plaut-H. Reese, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **7**, 425 (1906). S. Oppenheimer, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **10**, 273 (1907).

alanin die d-Verbindung, d. h. das Spiegelbild der durch Enzyme aus dem Eiweiß entstehenden Aminosäure [1]). Ganz unangreifbar sind aber anscheinend auch die betreffenden optischen Antipoden nicht. Nach Eingabe per os wird auch eine gewisse Menge von d-Leuzin nicht ausgeschieden, wobei es allerdings noch fraglich ist, ob dieses d-Leuzin vom Darm unverändert resorbiert wird.

Auch das natürlich vorkommende Asparagin [2]) wird im Organismus völlig verbrannt und sein Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden.

Der tierische Organismus besitzt also die Fähigkeit, die vom Darm aus aufgenommenen Aminosäuren in einer gewissen Menge zu verbrennen. Er verbrennt sie auch, wenn man sie mit Umgehung des Darmkanals vom subkutanen Gewebe oder vom Blut aus einführt [3]).

Die Fähigkeit, Aminosäuren im Stoffwechsel zu zersetzen, besitzen auch pflanzliche Organismen. In Nährlösungen, welche den Stickstoff nur in Form von Aminosäuren enthalten, gedeihen und wachsen Schimmel- und Hefepilze. Auch hier wird diejenige der beiden stereoisomeren Formen bevorzugt, welche bei der Spaltung der Eiweißstoffe entsteht [4]) (s. S. 264, 281).

Nun kann aber auch im Organismus ganz unabhängig von der Nahrungszufuhr Eiweiß zersetzt werden. Wenn ein Tier hungert, so scheidet es bis zu seinem Tode immer eine gewisse Menge Stickstoff aus, die aus keiner anderen Quelle herstammen kann, als aus dem Eiweiß des Körpers; und diese Ausscheidung wird gesteigert durch gewisse Gifte — Phosphor, Bakteriengifte —, künstliche Erhöhung der Körpertemperatur u. a. m. Entstehen auch bei dieser Zersetzung von Körpereiweiß Aminosäuren? Für die Bejahung dieser Frage sprechen eine Reihe von Gründen. Auch im Hunger wird Glykokoll gebildet. Denn die Galle enthält auch im Hunger Glykocholsäure und der Harn Hippursäure. Die Menge der letzteren kann durch Eingabe von Benzoesäure auch im Hunger gesteigert werden [5]). Ferner erscheinen im Harn bei schweren Stoffwechselstörungen, im besonderen bei der Phosphorvergiftung und der akuten Leberatrophie des Menschen, neben „Peptonen“ und Milchsäure, die wir vom Alanin herleiten können, Leuzin und Tyrosin.

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 207 (1904). J. Wohlgemuth, Ber. d. deutsch. Ges. **38**, 2064 (1905). E. Abderhalden-F. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 346 (1906). E. Reiss, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 332 (1906). E. Abderhalden-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 323 (1907).

[2]) v. Longo: Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 213, 1877. F. Röhmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 27 (1886).

[3]) S. Salaskin u. Kath. Kowalewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 410 (1904). J. Wohlgemuth, a. a. O. Karl Stolte, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 15 (1904).

[4]) F. Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1027 (1907).

[5]) H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 313 (1898). Frerichs u. Städeler, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1856, 37. — A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **6**, 523 (1907).

Ähnlich lassen sich, wenn man Hunde mit Phosphor vergiftet, in ihrem Harn Aminosäuren nachweisen.

Auch bei schweren fieberhaften Erkrankungen, die mit einem starken Zerfall von Körpereiweiß verbunden sind, scheinen Aminosäuren im Harn aufzutreten.

In solchen Fällen findet man nach dem Tode, auch ohne daß es sich etwa um Fäulnisvorgänge handelt, in der Leber „Leuzin“ und Tyrosin, die unter anderen Verhältnissen nicht nachweisbar sind. Ja schon im Blute der Lebenden sind bei akuter Leberatrophie ganz außerordentlich große Mengen dieser Aminosäuren nachweisbar [1]).

Da es nun sehr unwahrscheinlich ist, daß bei Erkrankungen des Organismus die Spaltung des Eiweißes in anderer Weise verläuft, als in der Norm — eine solche Annahme würde unseren Grundanschauungen über das Wesen krankhafter Vorgänge widersprechen — so werden wir allein schon aus dem Auftreten der Aminosäuren unter pathologischen Verhältnissen auch auf ihre Bildung unter physiologischen schließen.

Weiter spricht für eine Bildung von Aminosäuren im Stoffwechsel, daß sich in den Extrakten der verschiedensten Organe Aminosäuren aus Eiweiß bilden, wenn man diese Extrakte nach Zusatz eines geeigneten Antiseptikums, welches die Fäulnis, aber nicht die Enzymwirkungen verhindert — Chloroform, Thymol, Toluol — in der Wärme stehen läßt [2]). Es entstehen „Leuzin“ und Tyrosin, aber auch Alanin, Aminovaleriansäure, Phenylalanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure bei der „Autolyse“ der Leber, d. h. durch die Wirkung von Enzymen „Endotrypsinen“, die in den Zellen enthalten sind.

Den Abbau der Aminosäuren im Stoffwechsel der tierischen Zellen können wir nicht unmittelbar weiter verfolgen. Den in Aminosäuren eingeführten Stickstoff finden wir im Harn als Harnstoff wieder.

Bei der Einwirkung von Organextrakten auf Aminosäuren und deren Amide läßt sich aber nachweisen die Wirkung einer Aminase [3]), einer Amidase und einer Karboxylase.

Durch eine Aminase wird z. B. Glykokoll in den mit Toluol versetzten Extrakten des Darms, des Pankreas und der Leber leicht desaminiert, ebenso Leucin von den Extrakten der Leber, dagegen nicht Phenylalanin und anscheinend nur schwer das Tyrosin. Die intravitale Desaminierung des letzteren ergibt sich aber daraus, daß nach Fütterung von Tyrosin im Harn die Oxyphenyloxypropionsäure erscheint (s. Kap. 32). Die Rechtsmilchsäure, die bei der Autolyse

---

[1]) C. Neuberg-P. Fr. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1904.

[2]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl. Deutsch. Klinik am Eingang d. XX. Jahrh. 1903. P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 393 (1904). A. v. Drjewczki, Biochem. Zeitschr. **1**. 229 (1906). O. Schumm, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **7**, 175 (1906).

[3]) O. Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 512 (1898). S. Lang Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 321 (1904).

von Organen wie der Milz entsteht, bildet sich vermutlich aus Alanin[1]).

Die Desaminierung der Aminosäuren erfolgt sehr vollständig auch durch die Fäulnis (s. Kap. 32).

Durch die Wirkung einer Amidase wird von Organextrakten der Amidstickstoff aus Glutamin und Asparagin abgespalten, weniger leicht aus Azetamid. Ein ähnliches Enzym ist auch in Schimmelpilzen enthalten[2]).

Einer fermentativen Abspaltung von Kohlensäure waren wir früher bei der Spaltpilzgärung gewisser Säuren und Oxyfettsäuren begegnet (s. S. 174). Daß eine solche auch bei Aminosäuren eintreten kann, zeigt das Verhalten des Tyrosins bei der Fäulnis; es entsteht aus ihm Phenyläthylamin.

Tyrosin $C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$.
Phenyläthylamin $C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2(NH_2)$.

Auf der Wirkung einer Karboxylase beruht auch die Bildung der Fuselöle bei der alkoholischen Gärung. Sie entstehen aus dem Leuzin bezw. Valin, welche sich im Stoffwechsel der Saccharomyzeten aus Eiweiß (?) bilden, im Versuch aber der Nährlösung zugesetzt wurden, durch Abspaltung von Kohlensäure[3]).

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot \overset{\times}{C}H(NH_2) \cdot CO_2H + H_2O =$$

l-Leuzin

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CH_2(OH) + CO_2 + NH_3$$

Isoamylalkohol

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!\overset{\times}{C}H \cdot \overset{\times}{C}H(NH_2) \cdot CO_2H + H_2O =$$

d-Isoleuzin

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!\overset{\times}{C}H \cdot CH_2(OH) + CO_2 + NH_3$$

d-Amylalkohol

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H + H_2O = \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2(OH)$$

Valin Isobutylalkohol

In den Pflanzen entstehen Aminosäuren, wie in den Organen des Tierkörpers beim Abbau des Eiweiß. Schon von den

---

[1]) T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 415 (1907). Katsuji Inouye-K. Kondo ebenda **54**, 480 (1907).
[2]) K. Shibata, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 384 (1904).
[3]) F. Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1027 (1907).

Kohlehydraten und Fetten sahen wir, daß sie in den Zellen der Pflanze, wie in denen der Tiere verbrannt werden, und daß diese unter Bildung von Wärme verlaufenden Vorgänge einen Teil der „Lebensprozesse“ ausmachen. Die Kohlensäure, die hierbei aus Kohlehydraten und Fetten entsteht, wird nach außen abgegeben, kann aber auch wieder der Assimilation im Chloroplasten unterliegen. Ebenso wird auch von Eiweiß im pflanzlichen, wie im tierischen Stoffwechsel eine, im Verhältnis zu den stickstofffreien Substanzen, kleine Menge zersetzt. Dieses Eiweiß kann in der Pflanze, ähnlich wie Kohlehydrat oder Fett, von den Reservestoffen herstammen oder es wird, manchmal vielleicht erst kurz vor dem Verbrauch, durch Assimilation erzeugt.

Ein charakteristischer Unterschied im Stoffwechsel des Tieres und der Pflanze besteht hierbei darin, daß beim Tier Spaltungsprodukte, wie die Aminosäuren, sehr bald vollkommen oxydiert werden, der Stickstoff wird wesentlich als Harnstoff durch die Nieren ausgeschieden; in der Pflanze findet dagegen kein solcher Stickstoffverlust statt. Die Pflanze verwendet auch die im Stoffwechsel entstehenden Spaltungsprodukte des Eiweißes immer wieder zum Aufbau neuer Eiweißmoleküle. In der fertigen Pflanze lassen sich die im Stoffwechsel bei der Zersetzung des Eiweißes entstehenden Produkte ebensowenig auffinden, wie bei den Tieren. Nur bei der Zersetzung, welche das Reserveeiweiß der Samen beim Keimen und während der ersten Zeit der Entwickelung des Keimlings erfährt, finden sich, offenbar als Produkte dieser Eiweißzersetzung, neben anderen Stoffen, die wir später kennen lernen werden, Aminosäuren. Es sind dieselben, die im Tierkörper aus Eiweiß entstehen, Leuzin, Aminovaleriansäure, Tyrosin, Phenylalanin, Asparagin, Glutamin und Ammoniak[1]). Diese Beobachtungen haben neben ihrem besonderen, auch ein ganz allgemeines Interesse, weil sie neben den oben angeführten Tatsachen, unmittelbar zunächst allerdings nur für die Pflanzen, beweisen, daß im Zellstoffwechsel das Eiweiß unter Bildung derselben Aminosäuren entstehen kann, die man durch Einwirkung tryptischer Fermente auf Eiweiß außerhalb des Organismus erhält.

Die Pflanzen besitzen aber auch die Fähigkeit Aminosäuren, zum mindesten Asparagin und Glutamin, synthetisch zu bilden. Den für die Bildung dieser Körper erforderlichen Stickstoff nimmt die Pflanze meist in Form von Nitriten, weniger in Form von Ammoniaksalzen[2]) aus dem Boden auf, kann aber anscheinend auch Ammoniak, das beim Eiweißabbau entsteht, hierzu verwenden. Der Verlauf der Synthese ist unbekannt. Die reichliche Bildung von Asparagin und Glutamin bei kohlehydratreichen Samen deutet darauf hin, daß Ammoniak (vielleicht auch aus Nitrit entstehendes Hydroxylamin?) mit Kohlehydratresten reagiert. Das so synthetisch gebildete Asparagin und Glutamin wird unter Mitwirkung der durch

---

[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 411 (1896), **24**, 18 (1897), **26**, 411 (1899). A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 387 (1906), **49**, 72 (1906). N. Castoro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 525 (1907).

[2]) Paul Ehrenberg, Die Bewegung des Ammoniakstickstoffs in der Natur. Habilitationsschrift, Breslau 1907.

Assimilation gebildeten Kohlehydrate bezw. deren Zersetzungsprodukte zum Aufbau von Eiweiß verwendet.

Zur Annahme einer synthetischen Bildung von Aminosäuren im Tierkörper liegt bisher keine Veranlassung vor.

Welchen Zweck hat es, daß bei der Keimung die Eiweißstoffe gespalten werden? Warum werden diese nicht direkt zum Aufbau des Protoplasmas verwendet? Man hat darauf geantwortet. Das Eiweiß, das im Samen als Reservestoff gespeichert wird, hat andere Eigenschaften und muß aus gewissen Gründen andere Eigenschaften haben, als die Eiweißkörper des Protoplasmas. Es muß erst zersprengt werden, damit aus seinen Bruchstücken die für die verschiedenen Zellen und Zellteile charakteristischen Eiweißkörper und andere stickstoffhaltige Stoffe gebildet werden.

In ähnlicher Weise hat man auch eine „Erklärung“ für die im Verdauungskanal der Tiere eintretende Spaltung zu geben versucht. Es handle sich bei dieser Spaltung nicht nur darum, die Eiweißstoffe in eine leicht resorbierbare Form überzuführen, sondern auch darum, aus den Eiweißstoffen einer beliebigen Nahrung die für den Körper der verschiedenen Tierarten charakteristischen Eiweißstoffe zu bilden.

Zur Prüfung dieser Annahme hat man Tiere mit Eiweiß gefüttert, das man vorher der Einwirkung des Pankreassaftes unterworfen hatte[1]), also mit den unter dem Einfluß des Trypsins entstehenden Eiweiß-Spaltungsprodukten. Es zeigte sich, daß das durch Trypsin verdaute Eiweiß für die Zeit, über die sich die Versuche erstreckten, imstande war, das unverdaute Eiweiß zu ersetzen. Die Tiere — Ratten und Hunde — blieben im „Stickstoffgleichgewicht“ und hielten sogar eine gewisse Menge des gefütterten Stickstoffs im Körper zurück, sie brachten Stickstoff zum Ansatz.

Bei der Spaltung des Eiweißes durch Trypsin wird das Eiweißmolekül jedoch nicht vollkommen zertrümmert. Eine weitergehende Spaltung erzielt man durch das Kochen mit Mineralsäuren. In dieser Weise zersetztes Eiweiß ist aber nicht imstande, an Stelle unveränderten Eiweißes der Nahrung zu treten. Die Aminosäuren allein sind also kein genügender Ersatz für Eiweiß. Nur im Verein mit anderen Spaltungsprodukten des Eiweißes, die neben ihnen bei der Trypsinwirkung entstehen, sind sie imstande, das Eiweiß der Nahrung — wenigstens für eine gewisse Zeit — zu vertreten.

Die Frage, welchen Nährwert Aminosäuren besitzen, hat eine besondere Bedeutung für die Landwirtschaft wegen des Gehaltes der zur Fütterung der Tiere verwendeten pflanzlichen Futterstoffe an Aminosäuren und Säureamiden.

---

[1]) O. Löwi, Arch. f. experim. Pathol. **48**, 303 (1902). v. Henriques u. C. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 417 (1904), **49**, 113 (1906). E. Abderhalden u. F. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 528 (1904), **44**, 198 (1905). Ernst J. Lesser, Zeitschr. f. Biol. **45**, 497 (1904). E. Abderhalden-B. Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 226 (1907).

Es sind mit Rücksicht hierauf eine Reihe von Stoffwechselversuchen, im besonderen mit Asparagin, angestellt worden, welche zu beweisen scheinen. daß beim Pflanzenfresser auch die reinen Aminosäuren bei eiweißarmer, sonst aber besonders an Kohlehydraten reicher Nahrung eine gewisse Menge Eiweiß in der Nahrung vertreten können. Auch diese einfachen Abbauprodukte des Eiweißes können noch in Stoffwechselvorgänge, welche für das Tier von wesentlicher Bedeutung sind, hineingezogen werden. Der Ansatz von Glykogen z. B. sowie die Bildung der Milch werden durch Asparagin günstig beeinflußt[1]).

---

[1]) H. Weiske, Zeitschr. f. Biol. **15**, 261 (1879), **17**, 416 (1881). G. Politis, Zeitschr. f. Biol. **28**, 492 (1891). Max Müller, Verhdlg. d. Berl. physiol. Ges. Arch. f. Physiol. 1907, 381. Th. Pfeiffer, W. Schneider, A. Hepner, Mitt. d. landw. Inst., Breslau 1907. V. Henriques u. C. Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 168 (1907).

23. Kapitel.

Diaminosäuren. 1. Diaminomonokarbonsäuren. 2. Diaminodikarbonsäuren und Oxydiaminodikarbonsäuren.

Diamine.

Arginin.

Die Hexonbasen als Spaltungsprodukte der Eiweißkörper. 1. Abscheidung und Trennung von Arginin, Histidin, Lysin. 2. Über die Mengen von Arginin, Histidin, Lysin, die bei der Spaltung der verschiedenen Eiweißstoffe entstehen. 3. Bestimmung der Verteilung des Stickstoffs auf die hydrolytischen Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe nach W. Hausmann.

Arginin, Histidin, Lysin im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

Neben den Aminosäuren entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes, durch Mineralsäuren oder Enzyme, eine Diaminosäure, das Lysin (α—ε-Diaminokapronsäure) und ein Körper, das Arginin, der bei seiner Zersetzung eine weitere Diaminosäure, das Ornithin (α—δ-Diaminovaleriansäure) liefert. Zusammen mit Arginin findet man das Histidin, Imidazolalanin, das vom rein chemischen Standpunkte aus in eine erst später zu besprechende Körpergruppe gehört (Kap. 37, 3a), soweit es sich um sein Auftreten als Spaltungsprodukt des Eiweißes handelt, aber bereits hier Berücksichtigung finden muß, da die Verfahren, die zur Aufsuchung und Bestimmung von Lysin und Arginin dienen, mit einer Abscheidung des Histidins verbunden sind. A. Kossel bezeichnet Arginin, Histidin und Lysin als Hexonbasen.

Als Abkömmlinge der Diaminosäuren finden in diesem Abschnitt auch die Diamine Berücksichtigung.

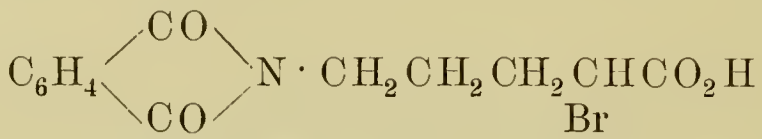
Diaminosäuren.

1. Diaminomonokarbonsäuren $C_nH_{2n+2}O_2N_2$.

CH_2NH_2	CH_2NH_2	CH_2NH_2	CH_2NH_2
|	|	|	|
$CHNH_2$	CH_2	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3$
|	|	|	|
CO_2H	$CHNH_2$	$CHNH_2$	$CHNH_2$
	|	|	|
	CO_2H	CO_2H	CO_2H
Diamino-propionsäure	α—γ-Diamino-buttersäure	α—δ-Diamino-valeriansäure (Ornithin)	α—ε-Diamino-kapronsäure (Lysin)

Die Diaminopropionsäure wurde bisher nur synthetisch durch Einwirkung von Ammoniak auf α—β-Dibrompropionsäure erhalten[1]), ebenso die α—γ-Diaminobuttersäure.

i-**Ornithin** (α—δ-Diaminovaleriansäure) $C_5H_{12}O_2N_2$ wurde von E. Fischer[2]) aus der δ-Phtalimido-α-bromvaleriansäure [nach S. Gabriel aus Phtalimidkalium, Propylenbromid und Malonsäureester] durch Erwärmen mit wässerigem Ammoniak auf 50° und Behandeln der hierbei entstehenden Produkte mit starker Salzsäure dargestellt.



δ-Phtalimido-α-Bromvaleriansäure.

d-Ornithin[3]). Entsteht neben Benzoesäure bei der Spaltung der Ornithursäure (s. Kap. 31), sowie bei der Spaltung des Arginins durch Barythydrat oder Arginase (s. u.). Es ist bisher nur als Sirup erhalten worden. Sein Chlorhydrat kristallisiert in strahligen Kristallaggregaten, es ist in Methylalkohol leicht, in Äthylalkohol wenig löslich. $[\alpha]_D + 15{,}6$ bei 16,8°. Kleinkristallinisches Chloroplatinat. Phosphorwolframat: kleine, zu Gruppen vereinigte Nadeln. Pikrat. β-Naphthalinsulfoverbindung.

i-**Lysin** (α—ε-Diaminokapronsäure) $C_6H_{14}N_2O_2$.

Synthese: E. Fischer und F. Weigert, Ber. **35**, 3772 (1902).

d-Lysin, Spaltungsprodukt der Eiweißkörper[4]). Darstellung s. u. Kristallisiert mit 2 Mol. Salzsäure, Hydrochlorat in Alkohol fast unlöslich. Schmp. 123°. Platindoppelsalz kristallisiert aus alkoholischer Lösung in schönen gelbroten Prismen $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2\,HCl \cdot PtCl_4 + C_2H_6O$. Ziemlich schwer lösliches Pikrat, leichter lösliches Pikrolonat.

Hydrochlorat $[\alpha]_D$ in 2—5%iger Lösung + 14 bis 15°[5]).

Die Diaminosäuren sind amphotere Elektrolyte, ähnlich den Aminosäuren. Im allgemeinen herrscht aber der basische Charakter vor.

Bei der Diaminopropionsäure zeigt sich der saure Charakter noch darin, daß sie Kupferhydroxyd und Quecksilberoxyd zu kristallisierbaren, salzartigen Verbindungen löst. Die Lösungen reagieren aber auf Lackmus alkalisch; die Basen lassen sich aus diesen Salzen

---

[1]) E. Klebs, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 301 (1904). C. Neuberg-M. Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 341 (1904). C. Neuberg-E. Ascher, Biochem. Zeitschr. **1**, 380, 1906.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 454 (1901) und S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 450 (1905).

[3]) M. Jaffe, Ber. d. deutsch. chem. Ges., **10**, 1925, **11**, 406. E. Schulze-E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 1 (1898). O. Rießer, ebenda **49**, 238 (1906).

[4]) E. Drechsel, Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. math.-physik. Cl. 1892. Arch. f. Physiol. 1891, 248. S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 297 (1895).

[5]) Yandell Henderson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 320 (1900).

durch Natronlauge nicht fällen. Das diaminopropionsaure Kupfer ist in verdünnten Lösungen violett gefärbt. Auch das Ornithin löst Kupfer- und Silberoxyd, kristallinische Salze wurden nicht gewonnen. Das Lysin bildet mit Basen keine Salze.

Als Basen ziehen die Diaminosäuren aus der Luft Kohlensäure an und bilden mit Säuren kristallinische Salze. Die Diaminopropionsäure bildet ein charakteristisches Sulfat [1]). Mit steigendem Kohlenstoffgehalt nimmt der basische Charakter zu, der saure entsprechend ab. Die Diaminopropionsäure bildet ein Salz nur mit 1 Mol. Säure, das Ornithin mit $1^1/_2$, das Lysin ein Salz mit 1 Mol. und ein sehr beständiges Salz auch mit 2 Mol. Säure, z. B. Salzsäure.

Der basische Charakter zeigt sich auch in der Bildung von Gold- und Platindoppelsalzen. Die Diaminopropionsäure bildet ein leicht lösliches Chloroplatinat, in dem auf 1 Mol. Hydrochlorat 2 Mol. Platinchlorid enthalten sind. Das Platindoppelsalz des Lysins kristallisiert aus alkoholischer Lösung mit 1 Mol. Kristallalkohol $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2\,HCl \cdot PtCl_4 + C_2H_6O$.

Die Diaminosäuren werden gefällt durch Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure, die Fällung der Diaminopropionsäure ist in verdünnter Schwefelsäure leicht löslich, die Fällung des Ornithins entsteht auch in schwefelsaurer Lösung. Sie löst sich ziemlich leicht beim Erwärmen und kristallisiert beim Erkalten in farblosen Nadeln. Ähnlich verhält sich das Lysin.

Quecksilberchlorid und Merkurinitrat erzeugen Fällungen in den Lösungen der Diaminopropionsäure und des Ornithins, in den Lösungen des Lysins erst bei Zusatz einer gewissen Menge von Alkali (Baryt) [2]). Durch Silbernitrat und Barytwasser wird Lysin nicht gefällt (Unterschied von Arginin und Histidin). Kaliumwismutjodid fällt Diaminopropionsäure gelbrot, Lysin charakteristisch rot.

Durch Anlagerung von Phenylisozyanat an die Aminogruppen entstehen, ähnlich wie bei den Aminosäuren Additionsprodukte, die bei Behandlung mit starker Salzsäure unter Austritt von Wasser in Hydantoine übergehen [3]).

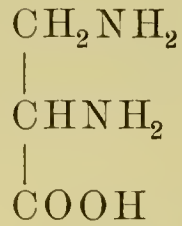
Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge (s. u.) bilden sich die Dibenzoylverbindungen, aus Ornithin die Ornithursäure $C_5H_{10}(COC_6H_5)_2N_2O_2$, aus Lysin die Lysursäure $C_6H_{12}(COC_6H_5)_2N_2O_2$. Man scheidet sie aus der alkalischen Lösung durch Zusatz von Salzsäure ab. Die gleichzeitig ausfallende Benzoesäure wird durch Kochen mit Wasser entfernt. Man löst die Säuren in Alkali und führt sie in das Kalzium [4]) bezw. saure Barymsalz [5]) über.

Durch salpetrige Säure lassen sich bei den Diaminosäuren, ebenso wie bei den Aminen und Monoaminosäuren, die Aminogruppen

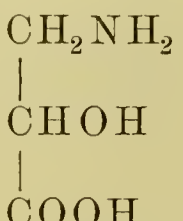
---

1) Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1182 (1901).
2) E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 77 (1905).
3) R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 525 (1901). C. Neuberg u. M. Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 344 (1904).
4) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 463 (1901).
5) E. Drechsel - Cl. Willdenow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 523 (1898).

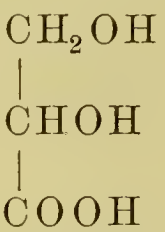
in die Hydroxylgruppen überführen. Hierbei erweist sich die dem Karboxyl benachbarte Aminogruppe als die leichter eliminierbare. Erwärmt man z. B. das Chlorhydrat der Diaminopropionsäure mit der entsprechenden Menge Silbernitrit, so entsteht Isoserin [1]) (s. S. 270), mit großen Mengen salpetriger Säure entsteht Glyzerinsäure.



Diaminopropionsäure



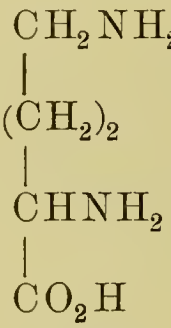
Isoserin



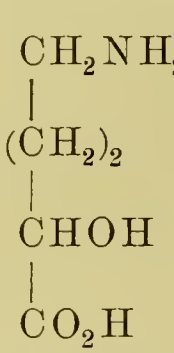
Gyzerinsäure

Ein entsprechender Vorgang findet auch im Tierkörper statt. Spritzt man einem Kaninchen das Chlorhydrat der Diaminopropionsäure unter die Haut, so scheidet es im Harn Glyzerinsäure aus [2]).

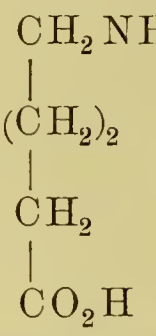
Auch die Bildung der δ-Aminovaleriansäure bei der Eiweißfäulnis beruht auf einer biologischen Desaminierung. Sie entsteht vermutlich aus Ornithin, das sich bei der Fäulnis aus Arginin bildet. Auf andere Erfahrungen (vergl. Tyrosin, Kap. 32) gestützt, darf man annehmen, daß dessen in α-Stellung befindliche Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht und daß diese dann weiter reduziert wird.



Ornithin



α-Oxy-δ-amino-valeriansäure



δ-Aminovaleriansäure

2. Diaminodikarbonsäuren und Oxydiaminodikarbonsäuren.

Eine Diaminoglutarsäure $C_5H_{12}O_4N_2$ und eine Diaminoadipinsäure $C_6H_{14}O_4N_2$ finden sich nach Zd. H. Skraup [3]) unter den durch Kochen mit Säuren entstehenden Spaltungsprodukten des Kaseins. Gleichzeitig sollen sich auch Oxydiaminokarbonsäuren bilden: Dioxydiaminokorksäure $C_8H_{16}N_2O_6$, Oxydiaminosebazinsäure $C_{10}H_{20}N_2O_5$, die Kaseansäure $C_9H_{16}N_2O_6$ und die Kaseinsäure $C_{12}H_{16}N_2O_5$.

Eine Oxyaminokorksäure und Oxydiaminosebazinsäure vermutet J. Wohlgemuth unter den Spaltungsprodukten des Leberproteids [4]).

---

[1]) C. Neuberg u. M. Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 341 (1904).

[2]) P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 59 (1904).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 274 (1904).

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4362 (1905).

Angeregt durch diese Befunde stellte C. Neuberg[1]) die $\alpha\alpha_1$-Diaminokorksäure, Diaminosebazinsäure und Diaminazelainsäure durch Einwirkung von Ammoniak auf die entsprechenden $\alpha\alpha_1$-Dibromsäuren dar.

$CH(NH_2)\cdot COOH$	$CH(NH_2)\cdot COOH$	$CH(NH_2)\cdot COOH$
$\vert$	$\vert$	$\vert$
$(CH_2)_4$	$(CH_2)_6$	$(CH_2)_5$
$\vert$	$\vert$	$\vert$
$CH(NH_2)\cdot COOH$	$CH(NH_2)\cdot COOH$	$CH(NH_2)\cdot COOH$
Diaminokorksäure	Diaminosebazinsäure	Diaminoazelainisäure

Diese Säuren sind selbst in siedendem Wasser äußerst schwer löslich, werden aber von Alkalien und Mineralsäuren leicht gelöst. Die Kupfersalze sind unlöslich. Aus saurer Lösung sind sie durch Phosphorwolframsäure fällbar, der Niederschlag löst sich im Überschuß des Fällungsmittels wieder auf.

Die Diaminosebazinsäure läßt sich wie die Monoaminosäuren mit Äthylalkohol und Salzsäure verestern. Der Diäthylester bildet mit Salzsäure und Pikrinsäure schön kristallisierende Salze. Der freie aus dem Hydrochlorat durch Alkali abgeschiedene Ester ist in Äther löslich und destilliert bei ca. 10 mm Druck gegen 250° als farblose, stark nach Piperidin riechende Flüssigkeit von stark basischem Charakter. Diaminokorksäure bildet unter denselben Verhältnissen keinen Ester. Beide Säuren schmecken nicht süß, obgleich sie zweimal die dulzigene Gruppe $-CH(NH_2)\cdot COOH$ enthalten.

Die Diaminosäuren sind die Muttersubstanzen einer anderen physiologisch wichtigen Gruppe: der Diamine.

Diamine $C_nH_{2n+4}N_2$.

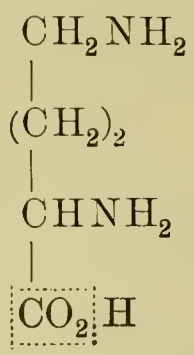
Man hatte dereinst die Beobachtung gemacht, daß sich aus Leichenteilen nach dem Verfahren, das zur Aufsuchung von Alkaloiden dient, basische Produkte gewinnen ließen, die chemisch eine große Übereinstimmung mit pflanzlichen Alkaloiden besitzen und mehr oder weniger auch giftige Eigenschaften zeigen[2]). Diese zuerst von A. Gautier und besonders von Selmi näher untersuchten „Ptomaine“ erregten ein besonderes Interesse, als man im Beginn der bakteriologischen Ära daran dachte, die Wirkung pathogener Bakterien, die vielfach und gerade bei der „Leichenvergiftung“ der Wirkung von Giften glich, auf die Bildung von alkaloidähnlichen Basen zurückzuführen. Das Bestreben, solche Basen aufzufinden, führte L. Brieger[3]) im Laboratorium von E. Baumann zur Entdeckung zunächst einer gut charakterisierten, aber ungiftigen Base $C_5H_{14}N_2\cdot 2HCl$, die er später als **Kadaverin** bezeichnete. Er iso-

---

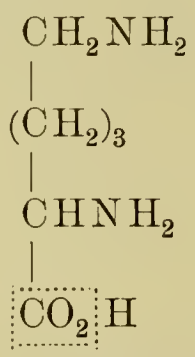
[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 92 (1905).
[2]) Lit., s. A. Gautier, Bull. de l'Akademie. d. Médic. 1886.
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 1186, s. auch E. u. H. Salkowski, ebenda 1191 (1883).

lierte dann weiter aus gefaultem Fleisch von Säugetieren und Fischen eine Anzahl giftiger Basen, die durch Zersetzung von Cholin, Kreatin und vermutlich auch anderer Fleischbasen entstanden waren und fand in den Mutterlaugen des Kadaverins ein zweites ungiftiges Diamin $C_4H_{12}N_2$, das **Putreszin**[1]). Das Kadaverin wurde von A. Ladenburg mit dem von ihm synthetisch dargestellten Pentamethylendiamin identifiziert[2]), das Putreszin von L. v. Udránsky und E. Baumann[3]) mit dem ebenfalls von A. Ladenburg gewonnenen Tetramethylendiamin.

Die Herkunft dieser Basen blieb lange Zeit völlig unaufgeklärt. Erst A. Ellinger[4]) gelang es zu zeigen, daß Putreszin aus Ornithin und Kadaverin aus Lysin entsteht, wenn man diese Diaminosäuren bei Luftabschluß der Wirkung von Fäulnisbakterien aussetzt.



Putreszin
aus Ornithin

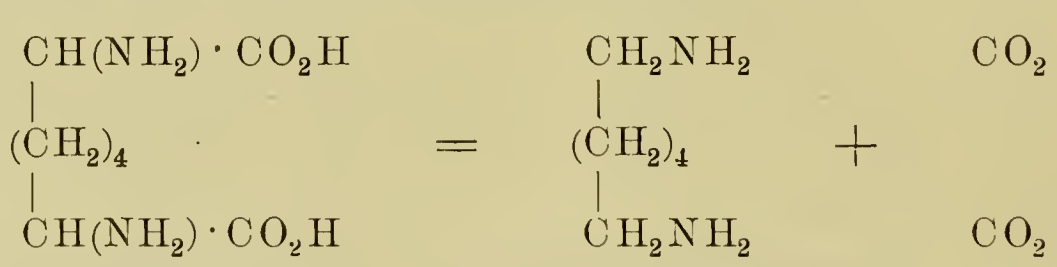


Kadaverin
aus Lysin

Wir haben hier ein neues Beispiel für eine bakterielle Dekarboxylierung, ähnlich derjenigen, die wir schon früher bei der Einwirkung von Spaltpilzen auf gewisse stickstoffreie Säuren beobachteten.

Dieser Vorgang kann auch in den Geweben des Organismus vor sich gehen. Bei der später zu erwähnenden Zystinurie (Kap. 28) finden sich Pruteszin und Kadaverin im Harn.

Rein chemisch läßt sich die Abspaltung der Kohlensäure durch trockenes Erhitzen der Diaminosäuren erzielen, sowohl bei den Monokarbonsäuren als auch bei Dikarbonsäuren[5]).



Diaminokorksäure 1.6. Hexamethylendiamin

---

[1]) L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine. Berlin. August Hirschwald, 1895. O. Bocklisch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 86, 1922 (1885).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 780, 2585 (1886).

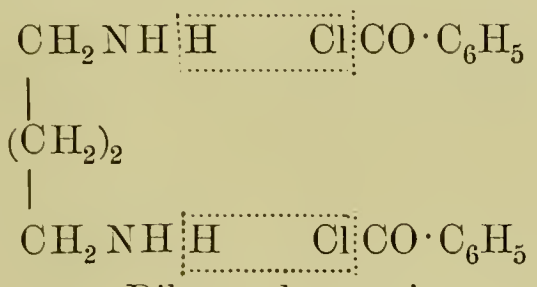
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 2938 (1888). D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 544 (1907).

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3542 (1899). Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900).

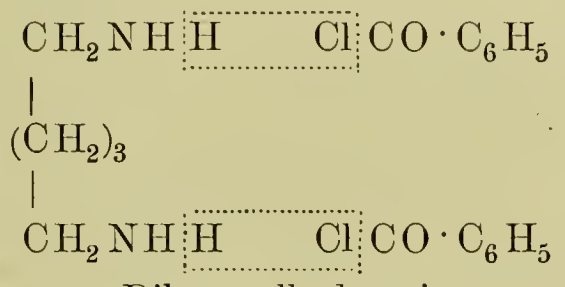
[5]) C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 110 (1905).

Außer Putreszin und Kadaverin entsteht nach L. Brieger bei der Fäulnis von Fischfleisch auch Äthylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2$.

Die Diamine sind farblose, flüssige oder leicht schmelzbare Verbindungen von teils an Ammoniak, teils an Piperidin erinnerndem Geruch. Sie sind in Wasser äußerst leicht löslich; die Verwandtschaft zum Wasser ist eine so große, daß manche z. B. das Äthylendiamin $NH_2CH_2CH_2NH_2 \cdot H_2O$, ähnlich wie das anorganische Diamid NH_2NH_2, mit Wasser ein konstant siedendes Hydrat bilden. Sie haben einen stark basischen Charakter. In feuchter Luft ziehen sie schnell Kohlensäure an. Sie bilden mit 2 Molekülen Salzsäure Salze, aus deren Lösung bei Zusatz von Sublimat Quecksilberdoppelsalze ausfallen. Zur Charakterisierung dienen die Gold- und Platindoppelsalze, die Phenylzyanat- und besonders die Benzoylderivate[1]). Die Überführung in letztere erfolgt nach der Methode von Baumann-Schotten (s. Kap. 31).



Dibenzoylputreszin



Dibenzoylkadaverin

Benzoylierung von Putreszin und Kadaverin[1]). Man versetzt die wässerige Lösung, welche die Basen enthält, mit Natronlauge bis sie auf Kurkuma alkalisch reagiert und dann weiter mit 10%iger Natronlauge und unter Abkühlen mit Benzoylchlorid (etwa dem zehnten Teil der Natronlauge) und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Der entstandene Niederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen, in möglichst wenig Alkohol gelöst und in das 20fache Volumen Äther gegossen. Enthält der Niederschlag die Benzoylverbindungen von Putreszin und Kadaverin, so scheidet sich zuerst Benzoylputreszin (Schmp. 175,5°) und aus dem Filtrat von ihm nach dem Einengen Benzoylkadaverin (Schmp. 129,5°) aus.

Übergang der Diamine in heterozyklische Verbindung siehe Kap. 38.

Das Arginin $C_6H_{14}N_4O_2$.

Das **d-Arginin** $C_6H_{14}N_4O_2$ wurde von E. Schulze und E. Steiger[2]) in den Keimlingen der Lupinen und des Kürbis entdeckt, später von S. G. Hedin[3]) im Anschluß an die Versuche von Drechsel und Siegfried aus der Hornsubstanz und anderen Eiweißkörpern durch Kochen mit Zinn und Salzsäure gewonnen. Das Verfahren zu seiner Darstellung und seiner Trennung von anderen Eiweißspaltungsprodukten wurde von Kossel und seinen Schülern vervollkommnet und

---

[1]) L. v. Udránsky-E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 564 (1889).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 1177 (1886), Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 43 (1887), **29**, 329 (1900), **41**, 458, **43**, 179 (1904).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 186 (1895), **21**, 155 (1895).

mit besonderem Erfolg auf die Erforschung der Protamine angewendet.

Zur Darstellung von d-Arginin ist das Edestin, ein Eiweißkörper des Hanfsamens, besonders geeignet[1]).

Das d-Arginin kristallisiert in rosettenartigen Drusen von rechtwinkligen oder zugespitzten Tafeln und dünnen Prismen[2]), reagiert stark alkalisch, zieht aus der Luft Kohlensäure an und zersetzt sich bei 207° (korr.). Es ist in Wasser leicht löslich, in Alkohol unlöslich und schmeckt schwach bitter.

Das Nitrat kristallisiert aus Wasser in sehr feinen, zu Gruppen vereinigten Nadeln. Seine wässerige Lösung wird gefällt von Phosphorwolframsäure (der Niederschlag löst sich in kochendem Wasser), durch Phosphormolybdänsäure und Neßlers Reagens. Bei Zusatz von Silbernitrat sowie Merkurinitrat oder Sublimat entsteht erst nach weiterem Zusatz von Natronlauge oder Barytwasser die Abscheidung einer Metallverbindung. Kupferhydroxyd wird beim Erwärmen gelöst, beim Erkalten scheiden sich blaue Prismen von der Zusammensetzung $2\,C_6H_{14}N_4O_2 \cdot Cu(NO_3)_2 + 3$ bis $3^1/_2\ H_2O$ ab.

Das Arginin bildet kristallisierende Salze mit Salzsäure, Pikrinsäure und einem Molekül Pikrolonsäure. Das Pikrolonat des Arginins ist ebenso wie das des Histidins durch seine Schwerlöslichkeit ausgezeichnet, das des Lysins ist in Wasser leicht löslich. Schwer löslich sind auch die Pikrolonate von Kadaverin und Putreszin, leichter löslich die der Aminbasen (Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin), noch leichter die des Betains, Cholins und Neurins. Die Salze der letzteren werden aus der alkoholischen Lösung durch Pikrolonsäure abgeschieden. Die Pikrolonate können aus Alkohol umkristallisiert werden[3]).

Das natürlich vorkommende Arginin zeigt bei Gegenwart eines Moleküls Salzsäure in 9—10%iger Lösung ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{20} = +10{,}7$. Durch weiteren Zusatz von Salzsäure wird letzteres bedeutend erhöht. Durch Erhitzen in saurer Lösung geht das d-Arginin in optisch inaktives r-Arginin[4]) über.

l-Arginin wird aus r-Arginin durch Einwirkung von Arginase erhalten[5]).

Durch Kochen mit Barythydrat, sowie durch Arginase (s. u.) wird das Arginin gespalten in Harnstoff und Ornithin[6]). Hieraus ergibt sich die Konstitution des Arginins.

---

1) O. Rieß er, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 211 (1906).

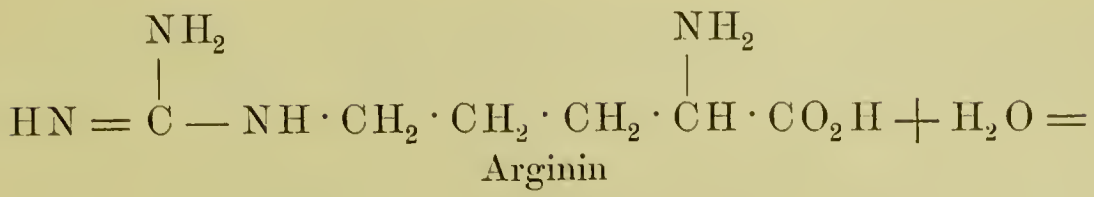
2) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 178 (1899).

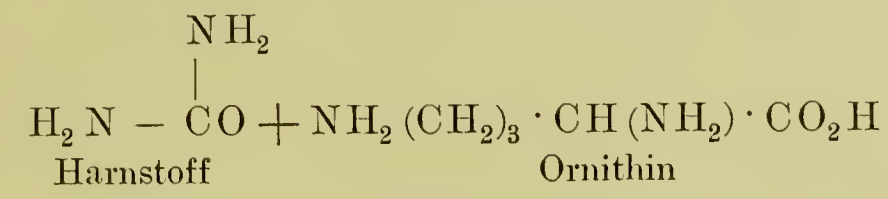
3) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 219 (1903), **44**, 157 (1905). J. Otori; Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 305 (1904).

4) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 476 (1901).

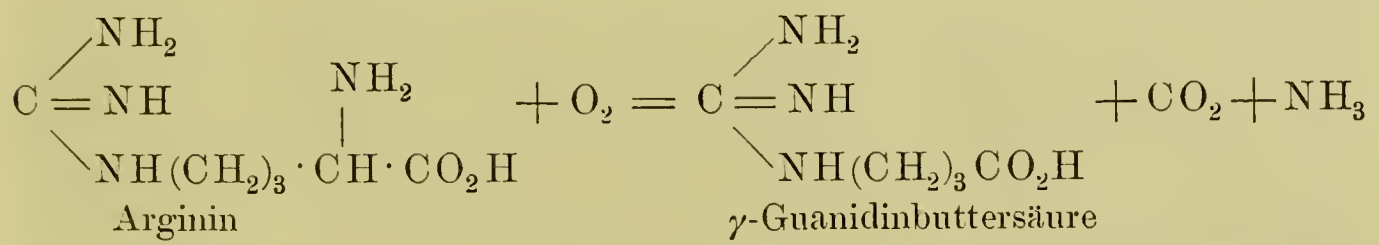
5) O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 210 (1906).

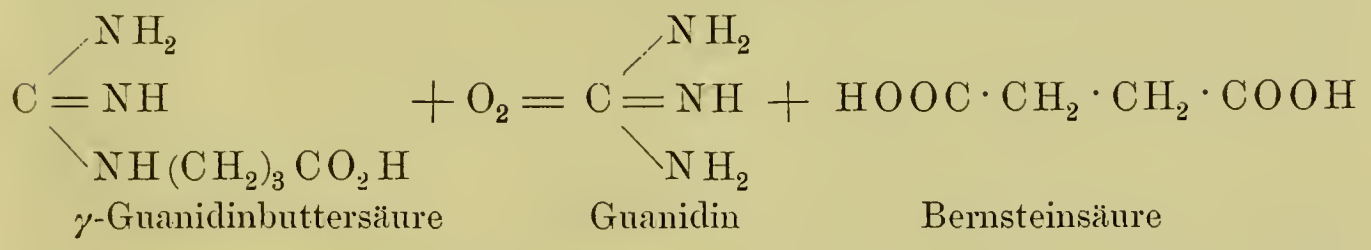
6) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 1 (1898).





Diese Formel findet ihre weitere Bestätigung durch die Synthese des d-Arginins. Dieses entsteht, wenn man d-Ornithin bei Gegenwart von etwas Barythydrat längere Zeit mit Zyanamid stehen läßt[1]). Sie wird weiter bestätigt durch die bei der Oxydation mit Baryumpermanganat entstehenden Produkte: γ-Guanidin-Buttersäure und bei stärkerer Einwirkung Guanidin und Bernsteinsäure[2]).





Auf diese Reaktion gründete G. Orglmeister[3]) ein Verfahren zur Bestimmung des Arginins.

Die Hexonbasen als Spaltungsprodukte der Eiweißkörper.

1. Abscheidung und Trennung von Arginin, Histidin und Lysin.

Arginin, Histidin und Lysin wurden anfangs nach dem Vorgange von Drechsel aus der Untersuchungsflüssigkeit durch Phosphorwolframsäure abgeschieden. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Baryt zerlegt. Hierbei gehen die Basen in Lösung, man entfernt den Baryt mit Kohlensäure, kann aus dem Filtrat Arginin und Histidin als Silberverbindung abscheiden, und das Filtrat dieses Niederschlages auf Lysin verarbeiten. Die Abscheidung ist aber keine vollkommene, zumal da die Basen in einem Überschuß der

---

[1]) E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 128 (1901), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3191 (1899).
[2]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 413 (1901).
[3]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 22 (1905).

Phosphorwolframsäure nicht unlöslich sind; auch werden von der Phosphorwolframsäure gewisse Aminosäuren gefällt, andere lassen sich nur schwer durch Auswaschen aus dem voluminösen Niederschlage entfernen. Man fällt deshalb Arginin und Histidin unmittelbar mit Silbernitrat und Baryt bezw. Baryumkarbonat und scheidet aus dem Filtrat das Lysin mit Phosphorwolframsäure ab[1]).

Methode von Kossel und Kutscher. Die entsprechend vorbereitete auf Basen zu untersuchende Flüssigkeit wird mit salpetersaurem Silber solange versetzt, bis sich ein Tropfen der Flüssigkeit in einer Barytlösung, die sich in einem auf einer schwarzen Unterlage stehenden Uhrgläschen befindet, gelb färbt. Nun sättigt man mit Barythydrat und saugt den entstandenen Silberniederschlag sofort auf der Nutsche ab. Man nimmt ihn vom Filter, reibt ihn mit Barytwasser an, saugt die Flüssigkeit nochmals ab und wäscht ihn mit barythaltigem Wasser aus. Der Niederschlag (A) enthält Arginin und Histidin, das Filtrat (B) Lysin.

A. Niederschlag: Trennung von Arginin und Histidin. Sie beruht darauf, daß aus einer sauren Lösung, die Arginin und Histidin und zugleich Silbernitrat enthält, beim vorsichtigen[2]) Zusatz von Barythydrat, besser Baryumkarbonat, zuerst das Histindinsilber ausfällt und erst bei starkem Barytüberschuß das Argininsilber. Der Niederschlag (A) wird in schwefelsäurehaltigem Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Man filtriert, engt zur Vertreibung des Schwefelwasserstoffs ein, ersetzt das verdampfte Wasser, neutralisiert mit Baryt und fällt mit Baryumnitrat, solange noch ein Niederschlag entsteht. Das Filtrat engt man ein und versetzt wieder mit Silbernitrat, bis ein Tropfen der Flüssigkeit in Barythydrat gelb gefärbt wird. Man neutralisiert mit Baryumkarbonat bei Wasserbadtemperatur.

Hierbei scheidet sich das Histidinsilber vollkommen ab.

a) Der Histidinniederschlag wird mit Wasser sorgfältig ausgewaschen, mit schwefelsäurehaltigem Wasser angerieben und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die Schwefelsäure wird durch Barytwasser und der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt; dann wird die Flüssigkeit bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 10—20%iger Silbernitratlösung, der ein Tropfen verdünnter Salpetersäure zugefügt ist, aufgenommen. Man filtriert unter Absaugen und fällt aus dem Filtrat das Histidinsilber durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter ammoniakalischer Silberlösung, filtriert den Niederschlag ab und zersetzt ihn mit Salzsäure. Beim Eindampfen kristallisiert Histidindichlorid. Anstatt in das Chlorid, kann man das Histidin auch in das Pikrolonat überführen[2]).

b) Das Arginin haltende Filtrat wird mit gepulvertem Ätzbaryt gesättigt. Der entstandene Niederschlag der keine Histidinreaktion mit Diazobenzolsulfosäure geben darf, wird mit Barythydrat gewaschen und abgesaugt, mit schwefelsäurehaltigem Wasser angerieben und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat wird durch Baryt von der Schwefelsäure, durch Kohlensäure von überschüssigem Baryt befreit und eingedampft. Es kristallisiert basisches Argininkarbonat, das sich durch Abdampfen mit der berechneten Menge einer alkoholischen Pikrolonsäurelösung in das Pikrolonat überführen läßt.

B. Aus dem Filtrat des Arginin-Histidinsilberniederschlages wird das Lysin mit Phosphorwolframsäure gefällt[3]). Es wird mit Schwefelsäure angesäuert, durch Schwefelwasserstoff vom Silber befreit, eingeengt, mit Schwefelsäure versetzt, bis der Gehalt davon 5% beträgt, und mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der Niederschlag wird mit 5% Schwefelsäure ausgewaschen und

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 171 (1900), vgl. auch E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 507 (1906). Vgl. Fr. Kutscher u. J. Seeman, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 438 (1902).

[2]) A. Kossel-H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 318 (1906).

[3]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 586 (1899).

mit Baryt zerlegt. Die unlöslichen Baryumsalze werden abfiltriert, das Filtrat wird fast zur Trockene eingedampft, mit Wasser aufgenommen und von kohlensaurem Baryum abfiltriert. Dieses Filtrat wird mit einer geringen Menge alkoholischer Pikrinsäure unter Zusatz von Alkohol angerührt und alkoholische Pikrinsäure unter Vermeidung eines Überschusses solange zugesetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Das Lysinpikrat wird abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert [1]) (Fällung des Lysins mit Pikrolonsäure, s. o.). Das Filtrat des Pikrats kann Cholin u. a. enthalten [2]).

2. Über die Mengen von Arginin, Histidin, Lysin, die bei der Spaltung der verschiedenen Eiweißstoffe entstehen.

Die Untersuchungen, welche von A. Kossel und seinen Schülern, dann auch von anderen Forschern mit der soeben geschilderten Methode ausgeführt wurden, haben zu Ergebnissen geführt, die in der Tabelle auf S. 296 verzeichnet sind.

Auf dieser begegnen wir zuerst den Protaminen (vgl. Kap. 45); das sind basische Bestandteile des Fischspermas, welche A. Kossel als die einfachsten Eiweißstoffe betrachtet. Sie zeichnen sich vor allen anderen Eiweißstoffen durch ihren sehr großen Gehalt an Hexonbasen aus. Dabei ist es besonders bemerkenswert, daß Salmin, Klupein, Skombrin, Zyklopterin nur Arginin, Sturin auch sehr bedeutende Mengen Histidin und Lysin enthält. Bei allen findet sich, wohl als Zersetzungsprodukt des Arginins, auch Ornithin. α-Zyprinin unterscheidet sich von den anderen Protaminen durch einen hohen Gehalt an Lysin, während Arginin an Menge zurücktritt.

Einen geringeren, aber immerhin noch großen Gehalt an Hexonbasen zeigen die Histone; noch weiter als bei diesen tritt der Gehalt an Arginin im Muskeleiweiß (vom Lachs) und Kasein zurück, das Elastin liefert bei der Hydrolyse nur Spuren von Arginin.

Eine sehr verschiedene Zusammensetzung zeigen die verschiedenen pflanzlichen Eiweißstoffe. Neben solchen mit hohem Argininggehalt finden sich solche mit niederem. Weizen, Gerste, Mais enthalten in verdünntem Alkohol lösliche Eiweißstoffe, in deren Molekül der Lysinkomplex fehlt.

Es ist also bei den verschiedenen Eiweißstoffen verschieden 1. die Gesamtmenge der Hexonbasen, 2. das Verhältnis der Hexonbasen zueinander.

---

[1]) Vgl. F. Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 108 (1907).

[2]) Fr. Kutscher und Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 160 1903); **41**, 333 (1904).

Gehalt der Eiweißstoffe an Hexonbasen.

	Prozente des Gesamtstickstoffs					Gewichtsprozente			
	Histidin	Arginin	Lysin	Ornithin	Ammoniak	Histidin	Arginin	Lysin	Ammoniak
Protamine: Salmin [1) 2)]	0	87,8—89,2	0	+	0	0	84,3	0	0
Protamine: Klupein	0	87,9—89,0	0	+	0	0	82,2	0	0
Protamine: Skombrin	0	88,9	0	+		0	62,5	0	
Protamine: Zyklopterin	0	67,7	0	+					
Protamine: Zyprinin	0		+	+					
Protamine: Sturin [2)]	11,8	63,5	8,4	+	0	12,8	58,2	12,0	0
Histon aus Fischhoden [1)]									
v. Gadus morrhua	3,3	26,8	8,5	1,7		2,34	15,22	8,3	0,74
Lota vulgaris	4,1	23,4	3,7	3,3		2,85	12,00	3,17	0,66
Centrophorus	4,5	25,4	7,1	1,7					
Histon aus Thymus [2)]	1,79	25,17	8,04	7,46		1,21	14,36	7,7	1,66
Leim [3) 2)]	0,40	7,6—16,6	2,75—3,05	1,4			9,3	ca.5—6	0,3
aus Weizenmehl, nach Rittthausen: Glutenkasein [2)]	1,9	8,7	2,5	12,5		1,16	4,4	2,15	2,45
aus Weizenmehl, nach Rittthausen: Glutenfibrin	2,43	5,75	0	18,78		1,53	3,05	0	3,89
aus Weizenmehl, nach Rittthausen: Muzedin	0,69	5,99	0	20,70		0,43	3,13	0	4,23
aus Weizenmehl, nach Rittthausen: Gliadin	1,89	5,12	0	19,51		1,20	2,75	0	4,1
Zein aus Maismehl	1,41	3,76	0	13,53		0,81	1,82	0	2,56

	Gewichtsprozente			
	Histidin	Arginin	Lysin	Ammoniak
Muskeleiweiß (Lachs) [4)]	3,333	5,666	4,952	
Kasein [3)]	3,75 2,59	9,50 4,84	6,98 5,80	9,48
Globin aus Oxyhaemaglob. [5)]	5,42	10,96	4,28	
Elastin [6)]		0,3		
Neurokeratin [7)]	0,76	2,28	2,72	
Keratin (Roßhaar) [7)]	0.61	4,45	1,12	
Edestin [8)]	1,1	11,7	1,0	
Exzelsin [9)]	1,47	16,02	1,64	1,80
krist. Globulin aus Samen von Cucurb. max.	2,63	14,44	1,99	1,55

1) A. Kossel - H. Pringle Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 301 (1906).
2) A. Kossel - F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 207 (1900).
3) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 358 (1901).
4) F. Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 107 (1907).
5) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 493 (1902).
6) A. Kossel - Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 552 (1898).
7) A. Argiris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 86 (1907).
8) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 504 (1902).
9) Th. B. Osborne - S. H. Clapp, The Americain Journ. of Physiol. **19**, 53 (1907).

	Gewichtsprozente			
	Ammoniak	Lysin	Arginin	Histidin
Legumin (Erbse)[1] . . .	2,42	10,12	4,29	1,99
Phaseolin[2]	1,97	4,89	3,92	2,06
Glyzinin aus Glyz. soja[3]	1,39	5,12	2,71	2,56
Hordein[4]	1,28	2,16	0,00	4,87
Gliadin[5] (Weizenkorn)	0,61	3,18	0,00	5,11
Glutenin (Weizenkorn)	1,76	4,72	1,92	4,01
Leukosin (Weizenkorn)	2,83	5,94	2,75	1,41
Gliadin aus Reis[6] . . .	0,39	2,22	0,00	5,11
Zein aus Mais[6]	0,43	1,16	0,00	3,61

Im umgekehrten Verhältnis zur Menge der Hexonbasen muß selbstverständlich die Menge der anderen Spaltungsprodukte des Eiweißes stehen.

Die Protamine enthalten im Gegensatz zu allen anderen Eiweißstoffen keine Atomgruppen, aus denen bei der Spaltung mit Säuren Ammoniak entsteht.

Über das Vorkommen von Aminosäuren unter den Spaltungsprodukten der Protamine gibt uns die folgende Tabelle Aufschluß.

Spaltungsprodukte der Protamine[7].

	Sombrin	Salmin	Klupein	Sturin	Zyklopterin	α-Zyprinin	β-Zyprinin
Alanin	+	0	+	+	?	?	?
Serin	0	+	+	0	?	?	?
Aminovaleriansäure . . .	0	+	+	0	?	+	+
Leuzin	0	0	0	+	?	?	?
Ornithin	+	+	+	+	+	+	+
Lysin	0	0	0	+	0	+	+
Histidin	0	0	0	+	0	0	0
Prolin	+	+	+	0	?	?	?
Tyrosin	0	0	0	0	+	0	+
Harnstoff	+	+	+	+	+	+	+
Tryptophan	0	0	0	0	+	0	0

Die Zahl der Aminosäuren ist im Vergleich zu der der echten Eiweißkörper (s. S. 277) eine sehr beschränkte und ihre Menge im Verhältnis zu der der Basen gering.

1) Th. B. Osborne - S. H. Clapp, The Journ. of Biolog. Chem. **3**, 219 (1907).
2) Dieselben, The American Journ. of Physiol. **18**, 295 (1907).
3) Dieselben, **19**, 468, 475 (1997).
4) Dieselben, ebenda **19**, 117 (1907).
5) Dieselben, ebenda **17**, 231 (1906).
6) Dieselben, ebenda **20** (1908).
7) A. Kossel Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 347 (1905).

Quantitativ ist die Aufteilung des Stickstoffs auf die Spaltungsprodukte beim Salmin[1]) durchgeführt. Von 100 Teilen Stickstoff sind enthalten in Arginin 89,2%, in Serin 3,25%, in Valin 1,65%, in alkohollöslichen Produkten (Prolin?) 4,3%, Verlust 1,6%. Auf 10—12 Moleküle Arginin kommen 2 Moleküle Serin, 1 Molekül Valin, 2—3 Moleküle Prolin.

Hiernach zu urteilen scheint der Aufbau der Protamine ein verhältnismäßig einfacher zu sein, jedenfalls unvergleichlich viel einfacher als der von anderen Eiweißstoffen.

Ein anderes interessantes Ergebnis wurde in Kossels Laboratorium von E. Hart[2]) erhalten. Er zeigte, daß die von W. Kühne als Protalbumose und Heteroalbumose unterschiedenen Albumosen, die bei der Spaltung des Eiweißes durch Pepsinsalzsäure entstehen, bei der Hydrolyse durch Salzsäure verschiedene Mengen von Ammoniak und Basen liefern.

Von 100 Teilen Stickstoff sind enthalten in

	Histidin	Arginin	Lysin	Ammoniak	Humin-substanzen
Syntonin	4,53	10,29	3,98	4,32	8,34
Protalbumose	5,76	9,30	3,76	4,01	9,17
Heteroalbuminose A	1,92	17,46	[3,76]	2,92	[11,65]
„ B	0,64	17,36	8,11	4,95	6,80

3. Bestimmung der Verteilung des Stickstoffs auf die hydrolytischen Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe nach W. Hausmann.

Um in einfacher Weise zu ermitteln, wieviel vom Gesamtstickstoff des Eiweißes in Form von Ammoniak, wieviel in Form von Aminosäuren und in Basen abgespalten wird, arbeitete W. Hausmann[3]) im Laboratorium von Hofmeister eine Methode aus, die wesentlich im folgenden besteht: Aus der Zersetzungsflüssigkeit wird durch Erwärmen mit Magnesia das Ammoniak ausgetrieben und dann bestimmt („Amidstickstoff"). Mit der Magnesia fällt eine gewisse Menge stickstoffhaltiger Substanzen (Huminstickstoff). Das Filtrat wird in saurer Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die Fällung enthält den „Diaminostickstoff". Die Differenz zwischen dem Gesamtstickstoff einerseits und dem Amid- plus Humin- plus Diaminostickstoff andererseits gibt den „Monoaminostickstoff". Trotz der Bedenken, die von Fr. Kutscher[4]) nicht ganz mit Unrecht gegen diese Methode erhoben worden sind, sei sie in der von Thomas B. Osborne und Isaac F. Harris[5]) ausgeführten Form wiedergegeben, da die mit ihr erhaltenen Werte für eine Vergleichung ver-

---

[1]) A. Kossel-H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 407 (1904), **44**, 342 (1905).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 347 (1901).

[3]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 95 (1899); **29**, 136 (1900).

[4]) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 215 (1900).

[5]) The Journ. of the Amer. chem. society **25**, 331 (1903).

schiedener Eiweißstoffe nicht ohne Interesse sind und die Berechtigung jener Einwände von Th. Gümbel[1]) auf ihr richtiges Maß zurückgeführt worden ist.

Bestimmung der Stickstoffverteilung auf die Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe. Etwa 1 g des Eiweißkörpers wird mit 20%iger Salzsäure gekocht, bis die Lösung keine Biuretreaktion mehr gibt, gewöhnlich 7 bis 10 Stunden. Sie wird dann auf dem Wasserbade auf 2–3 ccm eingedampft. Der Rückstand wird mit etwa 350 ccm Wasser in einen Kolben gebracht und mit einem Brei von Magnesia, der zuvor durch Kochen von jeder Spur Ammoniak befreit worden war, in kleinem, aber deutlichem Überschuß versetzt. Nachdem man das Ammoniak abdestilliert und bestimmt hat, wird die Lösung im Kolben durch stickstoffreies Papier filtriert, der Niederschlag gesammelt, gründlich mit Wasser gewaschen und samt Filter zur Bestimmung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl benutzt — „Melaninstickstoff“ —. Das Filtrat wird auf 100 ccm eingedampft und auf 20° abgekühlt; dann werden 5 g Schwefelsäure und 30 ccm einer Lösung von 20% Phosphorwolframsäureund 5% Schwefelsäure hinzugegeben. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und mit einer Lösung von 2,5% Phosphorwolframsäure und 5% Schwefelsäure ausgewaschen. Hierbei wird der Niederschlag vom Filter in ein Becherglas gespült und wieder auf das Filter gebracht — im ganzen dreimal, indem man jedesmal das Waschwasser vollkommen ablaufen läßt. Im ganzen beträgt die Masse des Waschwassers etwa 200 ccm. Der Niederschlag wird zur Bestimmung des „Diaminostickstoffs“ in einem 600 ccm haltenden Kolben aus Jenenser Glas 7—8 Stunden mit 35 ccm Schwefelsäure digeriert, während dessen werden 3 oder 4mal kleineMengen von Kaliumpermanganatkristallen hinzugefügt.

Aus einer größeren Tabelle von Th. B. Osborne und J. F. Harris seien die folgenden Zahlen angeführt.

Verteilung des Stickstoffs auf die Spaltungsprodukte des Eiweiß.

		N in NH_3	N im Phosphorwolframsäurenieder-schlag	N weder in NH_3, noch fällbar durch Phosphorwolframsäure	N im Magnesiumniederschlag	Gesamt-Stickstoff
Eiweißstoffe der Pflanzen — In Salzen löslich	Globulin — Weizen	1,42	6,83	9,82	0,28	18,39
	Edestin — Hanfsamen	1,88	5,91	10,78	0,12	18,64
	Konglutin — Lupinen	2,12	5,20	10,38	0,18	17,90
		2,65	5,13	10,30	0,14	18,21
	Legumin — Erbse, Linse etc.	1,69	5,18	10,92	0,17	17,97
	Globulin — Flachssame	2,00	4,77	11,47	0,22	18,48
Eiweißstoffe der Pflanzen — In Alkohol löslich	Glutenin — Weizen	3,30	2,05	11,95	0,19	17,49
	Gliadin — Weizen, Roggen	4,20	0,98	12,41	0,14	17,66
	Hordein — Gerste	4,01	0,77	12,04	0,23	17,21
	Zein — Mais	2,97	0,49	12,51	0,16	16,13
Ovalbumin		1,34	3,30	10,58	0,29	15,51
Serumalbumin[1])		1,01	5,30	9,61	0,16	15,93
Kasein aus Kuhmilch		1,61	3,49	10,31	0,21	15,62
Keratin[1])		1,17	2,95	11,81	0,42	16,3

[1]) Th. Gümbel, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 297 (1904). C. H. Rothera, ebenda 442.

Auch diese Zahlen zeigen den Unterschied, der im Aufbau zwischen den pflanzlichen, in Kochsalz löslichen Globulinen und den in Alkohol löslichen pflanzlichen Eiweißstoffen besteht. Der „Amidstickstoff" der letzteren ist größer als der der Globuline, der Basenstickstoff auffallend niedrig, im wesentlichen eine Bestätigung der Angaben von Kossel.

Die pflanzlichen Globuline sind an basen- und meist auch an ammoniakbildenden Gruppen reicher als Ovalbumin und Kasein.

Eiweißkörper, deren Löslichkeitsverhältnisse und elementare Zusammensetzung keine Unterschiede erkennen lassen, zeigen solche in der „Stickstoffverteilung", z. B. das kristallisierende Globulin aus Hanf- und Flachssamen, ferner Serumalbumin und Ovalbumin.

Arginin, Histidin und Lysin im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel.

Wie bereits kurz erwähnt wurde, entstehen die Hexonbasen zusammen mit den Aminosäuren nicht nur bei der Spaltung der Eiweißstoffe durch Säuren, sondern auch durch das Trypsin des Pankreas. Sie bilden sich ferner durch die „Endotrypsine" bei der Autolyse von Organextrakten.

Diese Organextrakte enthalten aber auch, die einen mehr, die anderen weniger, die von A. Kossel-H. D. Dakin entdeckte Arginase[1]), ein Enzym, welches ähnlich wie Barythydrat Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet. Besonders reichlich ist die Arginase in der Leber enthalten. Bei der Autolyse der Leber[2]) findet man deshalb kein Arginin, man findet aber Lysin, ebenso bei der Autolyse des Hodens[3]). Weniger Arginase enthalten Niere, Thymus, Lymphdrüsen, noch weniger enthält die Darmschleimhaut, nur Spuren finden sich im Blut und in den Muskelextrakten, keine Wirkungen auf Arginin zeigen Milz, Nebennieren und Pankreassaft. Unter den Produkten der Selbstverdauung des Pankreas findet man Arginin; auch das durch Trypsinwirkung aus Fibrin entstehende „Antipepton" enthält Arginin zusammen mit den beiden anderen Hexonbasen[4]).

In der Hefe scheint ebenfalls die Menge der Arginase im Verhältnis zum tryptischen Ferment gering zu sein. Sie enthält zwar Arginase[5]), es findet sich aber auch bei der Selbstgärung Arginin neben Histidin und Lysin.

Beim Reifen des Käses, also vermutlich durch Endoenzyme von Mikroorganismen, entstehen neben Aminosäuren Arginin, Lysin und

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 181 (1904).
2) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 393 (1904).
3) J. Mochizuki-K. Yotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 165 (1904).
4) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 195 (1898), **26**, 110, **32**, 476 (1901).
5) K. Shiga, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 502 (1904).

Histidin. Das Arginin wird aber im Käse verhältnismäßig leicht weiter gespalten, es bildet sich aus ihm Ornithin und aus diesem Put eszin [1]).

Aus diesen Beobachtungen an Organextrakten und niederen pflanzlichen Organismen dürfen wir schließen, daß, ähnlich wie die Aminosäuren auch die Hexonbasen ganz allgemein bei der enzymatischen Eiweißspalung in lebenden tierischen und pflanzlichen Zellen entstehen können, wo dann weiter das Arginin im Stoffwechsel durch die Arginase in Harnstoff und Ornithin gespalten wird.

Arginin, das mit der Nahrung aufgenommen wird, wird vollständig, nach intravaskulärer Injektion wenigstens, zum größten Teil zersetzt und sein Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden [2]).

Ornithin wird ebenso wie Äthylendiamin und Kadaverin [3]) in nicht unerheblicher Menge oxydiert, wenn es vom Darm aus in den Körper eingeführt wird.

Was ferner die Bildung von Hexonbasen in Pflanzen betrifft, so entstehen sie auch hier zusammen mit den Aminosäuren bei der Zersetzung von Eiweiß. Ihre Bildung bei der Selbstgärung der Hefe — im Hunger — wurde bereits erwähnt. Bei der Keimung der Samen nimmt die Menge des Arginins zu [4]). Während die ungekeimten Samen von Lupinus luteus, auf schalenfreie Trockensubstanz bezogen, 0,23 bis 0,36 % Arginin enthalten, finden sich am 2.—4. Tage der Keimung 1,17—1,74 % und am 19.—20. Tage 3,84 %.

Diese Zunahme entspricht in ihrem Verlauf der Eiweißzersetzung, sie ist am stärksten in den ersten 6 Tagen der Keimung:

	Vom Gesamt N fallen auf:		
	Arginin	Protein	nicht proteinartige Stoffe
Ungekeimte Samen	0,31	91,92	8,08
6 tägige Keimpflanzen	2,35	41,26	58,74
11 „ „	3,23	25,16	74,84
15—16 „ „	3,78	19,74	80,26

Die Mengen, die hierbei entstehen, sind etwas geringer als die, welche durch Säurespaltung aus dem Eiweiß erhalten werden können. Auf 100 Teile Eiweiß, welche beim Keimen zersetzt wurden, wurden 6,44 Teile Arginin gefunden, während 7,84 Teile hätten entstehen können.

Die Zersetzung ist auch hier die Wirkung eines Enzyms. Die Argininbildung tritt nämlich auch ein, wenn man 2tägige Keim-

---

[1]) E. Winterstein und J. Thöny, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 28 (1902).

[2]) H. Thompson-A. Kossel, Journ. of Physiol. **33**, 106 (1905).

[3]) L. v. Udránsky-E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 77, (1890).

[4]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 507 (1906). E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 459 (1899), **43**, 170 (1904). E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 241 (1900), Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 1098 (1891), **29**, 352 (1896). S. H. Vines, Annal. of Botany 18. April 1907.

pflanzen zerstört und mit Chloroform und Wasser stehen läßt. Aber die Zunahme ist gering, so daß das Ferment in diesen Stadien der Keimung nur schwach ist oder durch das Chloroform in seiner Wirkung beeinträchtigt war, möglich, daß auch in diesen Extrakten ähnlich wie in den unwirksamen Organextrakten Stoffe vorhanden sind, welche die Wirkung der Fermente hemmen.

Neben der Bildung von Arginin aus Eiweiß kann in der Pflanze auch eine synthetische Bildung von Arginin erfolgen; wenigstens behauptet M. Susuki[1]), daß gewisse Koniferen, wie Cryptomeria japonica und Pinus Thunbergi die Fähigkeit besitzen überschüssig zugeführtes Ammoniak in Arginin überzuführen. Dieser finde dann weiter bei dem Aufbau des Eiweißes Verwendung. Die Verhältnisse seien ähnlich wie für die Bildung von Asparagin bei Cucurbita, Brassica, Hordeum usw. Im übrigen enthalten auch die Knollen von Brassica rapa, von Helianthus tuberosus, sowie die Wurzeln anderer Pflanzen Arginin, das vielleicht auch hier synthetisch gebildet ist.

---

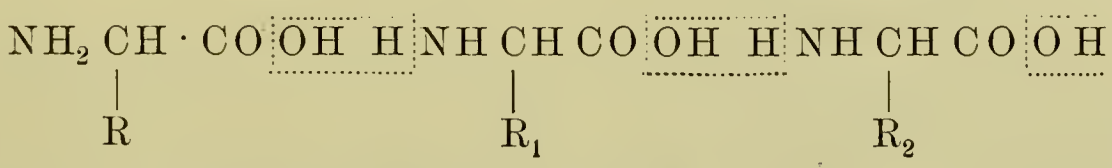
[1]) Chem. Centralbl. 1900, II, 126.

24. Kapitel.

Peptide.

Wie wir sahen, entstehen bei der hydrolytischen Spaltung der Eiweißkörper in bei weitem überwiegender Menge Aminosäuren der verschiedensten Art, zum Teil noch verknüpft mit anderen Komplexen, mit aromatischen Gruppen (Tyrosin, Phenylalanin), dem Imidazolring (Histidin), dem Guanidinrest (Arginin). Noch andere Aminosäuren (Zystin, Tryptophan) werden wir später als Spaltungsprodukte des Eiweißes kennen lernen.

Wir wollen aber schon jetzt die Frage aufwerfen: wie kann man sich vorstellen, daß diese Aminosäuren im Eiweißmolekül miteinander vereinigt sind? Hier liegt ein Gedanke sehr nahe, der von F. Hofmeister[1]) ausgesprochen und zu begründen versucht wurde, nämlich daß die Karboxylgruppe einer Aminosäure sich unter Austritt von Wasser an die Aminogruppe einer zweiten Aminosäure anlagert, die hierbei frei bleibende Karboxylgruppe an eine weitere Aminosäure usf.



Wenn das Eiweißmolekül auch nicht auf diese Weise eine einzige Riesenkette bildet, so kann es doch größere, derartig zusammengefügte Gruppen enthalten.

Diese Hypothese hat einen sicheren Boden erhalten dadurch, daß es E. Fischer[2]) und seinen Schülern gelungen ist, so gebaute einfache Komplexe unter den Eiweißspaltungsprodukten aufzufinden und ihre Übereinstimmung mit synthetisch dargestellten Körpern nachzuweisen. Und weiter gelang es E. Fischer synthetisch längere derartige Ketten herzustellen, die in ihren Eigenschaften den Produkten ähneln, die bei Einwirkung von Pepsinsalzsäure aus Eiweiß entstehen, den „Peptonen“ bezw. Albumosen.

---

[1]) Ergebnisse der Physiologie I, 759 (1902).

[2]) Vgl. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 551 (1906).

Die Körper, in denen Aminosäuren nach dem obigen Schema miteinander verkuppelt sind, bezeichnet man nach E. Fischer als Peptide.

Synthetisch sind bisher Peptide hergestellt worden, die bis zu achtzehn Aminosäurereste enthalten.

Die Bezeichnung ergibt sich aus folgenden Beispielen.

Dipeptide.

$(NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Glyzylglyzin

$(NH_2)CH(CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Alanylglyzin

$(NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot CO_2H$
Glyzylalanin.

Tripeptide.

$(NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Diglyzylglyzin

$(NH_2)CH(CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Alanylglyzylglyzin.

Heptapeptid.

$(NH_2)CH \cdot [(CH_3)_2CH \cdot CH_2] \cdot CO \cdot [NH \cdot CH_2 \cdot CO]_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Leuzylpentaglyzylglyzin.

Die Darstellung der Polypeptide geschieht nach folgenden Methoden: 1. Dipeptide werden erhalten durch Aufspaltung von 2—5 Diketopiperaziden mittelst Alkalien oder Säuren

$$NH\begin{cases}CH_2-CO\\CO-CH_2\end{cases}NH + H_2O = NH_2CH_2CONHCH_2CO_2H$$

Glyzinanhydrid — Glyzylglyzin.

2. Aus Methylestern gewisser Aminosäuren oder Polypeptide unter Abspaltung von Methylalkohol

$2(NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2(CH_3) = CH_4O +$
Diglyzylglyzinmethylester

$(NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot [NH \cdot CH_2CO]_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2(CH_3)$
Pentaglyzylglyzinmethylester.

3. Einwirkung von Chlorazetylchlorid auf die alkalische Lösung der Aminosäuren, der Polypeptide oder ihrer Ester und Behandeln des entstandenen Produkts mit Ammoniak.

$ClCH_2 \cdot COCl + (NH_2)CH_2 \cdot COOH_3 = ClCH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + HCl$

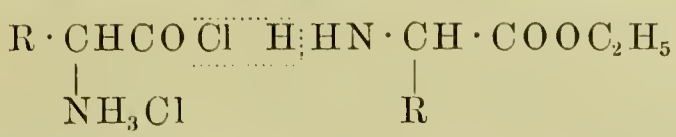
$ClCH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + 2NH_3 = (NH_2)CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + NH_4Cl$

4. Chlorierung des Karboxyls von Halogenamidosäuren bezw. Peptiden mittelst Phosphorpentachlorid bei Gegenwart von Azethylchlorid, Verkuppelung des Chlorids mit den Estern von Aminosäuren und Polypeptiden und nachträgliche Verseifung mit Ammoniak.

$C_4H_9CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO\,Cl \quad H\,NH \cdot CH_2 \cdot CO_2(C_2H_5)$

$(C_4H_9)CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Leuzylglyzylglyzin

5. Einwirkung des Hydrochlorats eines Aminosäurechlorids auf die Ester der Aminosäuren



Zu diesen Reaktionen können außer Aminosäuren der verschiedensten Art auch Diaminosäuren, Oxyaminosäuren, sowie die später zu erwähnenden schwefelhaltigen Aminosäuren, sowie Prolin verwendet werden. Es vereinigen sich ferner neben optisch inaktiven Verbindungen auch die optisch aktiven Verbindungen miteinander. Die entstehenden Produkte bilden ihrerseits wieder verschiedene stereoisomere Modifikationen (vgl. Zystin); kurz es kann eine schier unübersehbare Menge der allerverschiedensten Polypeptide entstehen.

Die Polypeptide sind in Wasser meist löslich, es gibt aber auch solche, die selbst in heißem Wasser unlöslich sind. Sie sind meist unlöslich in Alkohol, die kohlenstoffärmeren lösen sich sehr leicht in Säuren und Alkalien unter Bildung von Salzen, die Salze der vielgliederigen Polypeptide sind schwerer löslich. Sie schmelzen meist über 200°, die meisten Dipeptide gehen hierbei in Diketopiperazide über. Der Geschmack der Polypeptide ist im Gegensatz zu dem der Aminosäuren nicht süß, sondern schwach bitter oder fade. Bei isomeren Polypeptiden zeigt sich manchmal ein sehr deutlicher Geschmacksunterschied. Das Leuzylalanin ist z. B. geschmacklos, während die beiden isomeren Alanylleuzine bitter schmecken.

Die Polypeptide sind optisch stärker aktiv wie die Aminosäuren. Durch Phosphorwolframsäure werden sie gefällt, die Fällbarkeit wächst mit der Länge der Kette. Auch durch Tannin sind die hochmolekularen Polypeptide fällbar. Besonders die Tyrosin enthaltenden Polypeptide, und nicht nur die mit hohem Molekulargewicht, sind ähnlich den Albumosen fällbar durch Ammonsulfat und Chlornatrium-Essigsäure bezw. Salpetersäure.

Die wässerige Lösung der gewöhnlichen Polypeptide — mit Ausnahme des Leuzylprolins — färbt sich beim Kochen mit gefälltem Kupferhydroxyd sofort blau oder blauviolett (Unterschied von Diketopiperaziden). Eine Reihe von Polypeptiden, besonders die hochmolekularen und ihre Ester gibt die Biuretreaktion.

Die Polypeptide verhalten sich den Aminosäuren ähnlich, insofern auch sie Säurechloride bilden und sich Azyle in die Aminogruppe einführen lassen. Sie bilden Ester, die sich von denen der Aminosäuren durch ihre Unlöslichkeit in Petroläther unterscheiden, wenig löslich in Äther, meist leicht löslich in Chloroform sind. Durch kalte verdünnte Alkalien lassen sie sich glatt verseifen, ohne daß Hydrolyse des Polypeptids eintritt; durch Behandeln mit alkoholischem Ammoniak gehen die Ester der Dipeptide in Diketopiperazide über.

Von salpetriger Säure werden die Polypeptide ähnlich den Aminosäuren in kalter wässeriger Lösung unter Entwickelung von Stickstoff, nicht nur in der Amino- sondern auch in der Iminogruppe angegriffen.

Eine Spaltung der Polypeptide in die Aminosäuren läßt sich erzielen durch fünfstündiges Kochen mit konzentrierter Salzsäure.

Von Pepsin- und Salzsäure werden die bisher bekannten Polypeptide nicht gespalten, aber durch Pankreassaft[1]). Es erwiesen sich als

durch Pankreassaft	
hydrolysierbar	nicht hydrolysierbar
*Alanyl-glyzin	Glyzyl-alanin
*Alanyl-alanin	Glyzyl-glyzin
d-Alanyl-d-Alanin	d-Alanyl-l-Alanin
*Alanyl-leuzin A	l-Alanyl-d-Alanin
d-Alanyl-l-Leuzin	Alanyl-leuzin B
*Leuzyl-isoserin A	Leuzyl-alanin
l-Leuzyl-l-Leuzin	Leuzyl-glyzin
l-Leuzyl-d-Glutaminsäure	l-Leuzyl-glyzin
Glyzyl-l-Tyrosin	Leuzyl-leuzin
*Leuzyl-l-tyrosin	l-Leuzyl-d-Leuzin
*Alanyl-glyzyl-glyzin	d-Leuzyl-l-Leuzin
*Leuzyl-glyzyl-glyzin	Aminobutyryl-glyzin
*Glyzyl-leuzyl-alanin	Aminobutyryl-aminobuttersäure A
*Alanyl-leuzyl-glyzin	Aminobutyryl-aminobuttersäure B
Dialanyl-zystin	Aminoisovaleryl-glyzin
Dileuzyl-zystin	Glyzyl-phenylalanin
Tetraglyzyl-glyzin	Phenylalanyl-glyzin
Triglyzyl-glyzinester (Curtius Biuretbase)	Alanyl-Phenylalanin
	Phenylalanyl-Alanin
Glyzyl-d-alanyl-glyzyl-tyrosin	Leuzyl-Phenylalanin
	Leuzyl-prolin
	Diglyzyl-glyzin
	Triglyzyl-glyzin
	Dileuzyl-glyzyl-glyzin

Die Spaltbarkeit der Peptide durch das Trypsin hängt ab

a) von der Struktur des Peptids und zwar der Reihenfolge, in der die Aminosäuren verknüpft sind. Alanyl-glyzin wird gespalten, Glyzyl-alanin nicht

b) von der Art der Aminosäuren: Alanyl begünstigt die Spaltbarkeit, ebenso Tyrosin und Isoserin, wenn sie am Ende der Kette stehen . . . .

c) von der Konfiguration: Hydrolisierbar sind die Peptide, welche aus den Aminosäuren, die in der Natur vorkommen, aufgebaut sind. Bei Razemkörpern — den in der Tabelle mit einem Sternchen bezeichneten Körpern — findet die Spaltung asymmetrisch statt, es entstehen stets diejenigen aktiven Aminosäuren, die in den Eiweißstoffen enthalten sind;

---

[1]) E. Fischer-(E. Abderhalden), Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 52 (1905), **51**, 264 (1907). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 850 (1908).

d) von der Zahl der Aminosäuren: die Spaltbarkeit nimmt in gewissen Fällen mit der Länge der Kette zu.

Auch die Extrakte tierischer und pflanzlicher Organe enthalten Enzyme, welche Polypeptide spalten. Ihre Wirkungen sind untereinander verschieden und auch verschieden von dem Trypsin des Pankreas. Die Enzyme verschiedener Herkunft spalten nicht dieselben, sondern verschiedene Polypeptide. Pankreassaft ist z. B. unwirksam auf die Dipeptide des Phenylalanyls, während Organpreßsäfte dl-Alanyl-dl-Phenylalanin und dl-Phenylalanyl-Alanin asymmetrisch spalten und auch dl-Leuzyl-dl-Phenylalanin angreifen. Trypsin und Erepsin spalten leicht Glyzyl-Tyrosin, ebenso tun dies rote Blutkörperchen und Blutplättchen, Blutplasma wirkt auf dieses nicht ein, spaltet aber dl-Alanylglyzin, noch leichter Diglyzylglyzin, dl-Alanylglyzylglyzin und Triglyzylglyzin. Es lassen sich hierdurch die verschiedenen tryptischen Enzyme besser als bisher charakterisieren[1]). Dies ist aber auch insofern wichtig, als diese Enzyme, wenn einmal ihre Wirkung bekannt ist, sich zum Studium von Polypeptiden und zur Analyse von Polypeptidgemischen verwenden lassen.

In ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften, besonders auch in ihrem Verhalten zu Enzymen „nähern sich besonders die hochmolekularen Polypeptide einigen natürlichen Proteinen, und wäre man ihnen zuerst in der Natur begegnet, so würde man wohl kein Bedenken getragen haben, sie als Proteine anzusprechen“[2]).

Die Untersuchungen über die Bildung von Polypeptiden aus Eiweißstoffen finden sich noch in ihren Anfängen. Bei der nicht zu tief greifenden Hydrolyse des Seidefibroins entstehen Glyzyl-d-Alanin und Glyzyl-l-Tyrosin[3]). Anscheinend entsteht auch ein Tetrapeptid des Glykokoll, d-Alanin und Tyrosin.

Aus Elastin entsteht ein Dipeptid des Glyzins und l-Leuzins, ferner d-Alanyl-l-Leuzin, ein Anhydrid aus Glykokoll und Valin und eines aus d-Alanin und Tyrosin, aus Kasein[4]) in geringer Menge optisch aktives Leuzinimid, l-Phenylalanyl-d-alaninanhydrid und l-Leuzyl-d-valinanhydrid.

Der Nachweis der Dipeptide geschah in diesen Versuchen zum Teil durch Überführung in die Diketopiperazide. Die Lösung, welche die Produkte der Hydrolyse enthält, wird (nach Entfernung der Säuren) bei vermindertem Druck zum Sirup verdampft und verestert (s. S. 274). Die Ester werden mit etwas weniger als der berechneten Menge Natriumäthylat in Freiheit gesetzt und zur Entfernung der Aminosäureester unter geringem Druck destilliert. Der Rückstand wird zur Entfernung noch vorhandener Aminosäureester wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und in heißem absoluten Alkohol gelöst. Die Lösung wird hierauf mit Ammoniak gesättigt, vom Chlorammonium abfiltriert und eingeengt.

---

[1]) Vgl. Abderhalden u. Schüler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, **51** (1907). **53**, 280 (1907).

[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1757 (1907).

[3]) E. Fischer-Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 752, 2318 (1906). **40**, 3544 (1907).

[4]) E. Abderhalden-C. Funk, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 19 (1907).

Der Rückstand erstarrt kristallinisch zu einem Brei, der die Diketopiperazide enthält.

Die Abscheidung gelingt auch durch die β-Naphtalinsulfoverbindung. Letztere läßt sich bei der Behandlung mit mäßig verdünnter Salzsäure in manchen Fällen so spalten, daß der endständige Aminosäurerest mit der Naphtalinsulfogruppe verbunden bleibt, eine Tatsache, die für die Feststellung der Konstitution von Polypeptiden wichtig ist.

Weiter liegen noch folgende Beobachtungen vor.

Th. B. Osborne-S. H. Clapp[1]) erhielten bei der hydrolytischen Spaltung von Gliadin eine kristallinische, in Wasser schwer lösliche Substanz, die sich weiter in Prolin und Phenylalanin spalten ließ.

Bei der Einwirkung von Pankreasferment auf Serumglobulin, Edestin und Kasein und andere Eiweißstoffe entstehen abiurete Produkte, die durch Phosphorwolframsäure fällbar sind und beim Kochen mit Säuren neben anderen Stoffen α-Prolin und Phenylalanin liefern, die durch das Pankreasferment unmittelbar aus dem Eiweiß nicht abgespalten werden, also in den abiureten Stoffen vermutlich polypeptidartig gebunden sind[2]).

Es ist auch wahrscheinlich, daß Polypeptide sich bei der Zersetzung des Eiweißes in keimenden Pflanzen bilden[3]), ebenso wie die Angabe über das Vorkommen von „Peptonen“ im Harn nach Phosphorvergiftung auf die Entstehung von Polypeptiden im tierischen Stoffwechsel hindeutet.

Polypeptide sind vielleicht auch die Kyrine, die M. Siegfried durch Einwirkung von Salzsäure auf Kasein und Glutin erhielt. Sie sind durch Phosphorwolframsäure fällbar. Das Kaseokyrin zerfällt durch stärkere Einwirkung der Säure in Arginin, Lysin und Glutaminsäure, das Glutokyrin liefert außer diesen noch Glykokoll[4]).

Es entstehen also Polypeptide aus Eiweißstoffen durch nicht zu weitgehende hydrolytische Wirkung von Säuren, sowie durch die Wirkung von Enzymen. Da nun gewisse Enzyme imstande sind, Polypeptide, die durch die Wirkung anderer Enzyme gebildet wurden, weiter zu spalten, so kann, ähnlich wie durch entsprechend energische Wirkung von Säuren, durch das Zusammenwirken verschiedener Enzyme eine völlige Zertrümmerung des Eiweißmoleküls bewirkt werden. Letzteres ist zum Beispiel der Fall, wenn man auf die Eiweißstoffe zuerst einen Pankreasinfus („Trypsin“) und dann das Extrakt der Darmschleimhaut („Erepsin“) wirken läßt[5]). Es besteht hier eine Analogie mit den Stärke und Glykogen spaltenden Fermenten. Die Diastase spaltet bis zur Bildung von Dextrinen und Maltose; die mit ihr meist zusammen vorkommende Maltase zerlegt diese Produkte annähernd vollständig in Traubenzucker. Der Effekt ist derselbe, wie wenn man diese Kohlehydrate durch starke Säuren spaltet.

---

1) Am. Journ. of Physiol. **18**, 123 (1907).
2) E. Fischer und Abderhalden.
3) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 555 (1906).
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 44 (1904). **48**, 54 (1906). **50**, 163 (1906).
5) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 415 (1907). E. Abderhalden-A. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 119 (1907).

Die Wirkung dieser „Polypeptasen“ muß sich selbstverständlich geltend machen, wenn Polypeptide von außen in den tierischen Organismus eingeführt werden.

Nach Eingabe per os[1]) erscheint beim Hunde der in gewissen Polypeptiden gefütterte Stickstoff vollständig im Harn als Harnstoff. Auch bei Fütterung der razemischen Verbindung gelangten weder Aminosäuren noch Peptide zur Ausscheidung; ähnlich beim Kaninchen nach Darreichung nicht zu großer Dosen. Gegen diese Versuche ist aber der Einwand zu erheben, daß die Spaltung im Darme durch die Fäulnis und nicht durch die von Organzellen gebildeten Enzyme erfolgte.

Nach subkutaner Einspritzung geht beim Kaninchen ein Teil des d-l-Leuzylglyzins[2]) unverändert in den Harn über, nach Einspritzung von dl-Leuzyl-glyzyl-glyzin ließ sich weder dieses selbst, noch eines seiner Spaltungsprodukte im Harne nachweisen. Hieraus ohne weiteres zu schließen, daß „offenbar das Tripeptid ganz glatt verbrannt wurde“, ist nicht berechtigt. Beim Hunde war nach subkutaner Eingabe von Glyzyl-l-Tyrosin[3]) dieses im Harn nicht nachweisbar, könnte also wie das Tripeptid beim Kaninchen im Stoffwechsel zerstört worden sein.

Diese Versuche lassen kaum ahnen, von welcher Bedeutung für die gesamte Physiologie die weitere Ausgestaltung der von E. Fischer geschaffenen Polypeptidchemie[4]) sein wird.

---

[1]) E. Abderhalden-K. Kautsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 557 (1906). — E. S. London u. Carl Voegtlin **53**, 334 (1907). — F. Samuely **47**, 346. — B. Babkin **47**, 391 (1906).

[2]) J. Wohlgemuth, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2064 (1905).

[3]) E. Abderhalden-P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 176 (1905).

[4]) Vgl. auch O. Lilienfeld, Arch. f. Physiol. 1894, S. 383.

25. Kapitel.

β-Oxybuttersäure. Azetessigsäure. Azeton.
Die Entstehung der β-Oxybuttersäure im Stoffwechsel.
Die Bildung von Azeton aus Eiweißspaltungsprodukten.

Im folgenden Abschnitte kehren wir noch einmal zu den stickstofffreien Körpern der Fettreihe zurück und behandeln im wesentlichen drei Stoffe, von denen zwei, die linksdrehende β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure, sich bei schweren Formen des Diabetes und in geringer Menge auch bei anderen schweren Stoffwechselstörungen im Harn des Menschen finden, die dritte, das Azeton, ein Zerfallsprodukt der Azetessigsäure ist und auch aus den Zersetzungsprodukten der Eiweißstoffe, den Aminosäuren, entstehen kann.

β-Oxybuttersäure $C_4H_8O_3$.

Wir sind in früheren Abschnitten verschiedenen Oxysäuren begegnet, Mono-, wie Dikarbonsäuren, welche eine oder mehrere Hydroxylgruppen oder neben Hydroxylgruppen auch Aminogruppen enthielten. Eine Hydroxylgruppe oder eine gegen Hydroxyl austauschbare Aminogruppe war in ihnen an das der Karboxylgruppe benachbarte α-Kohlenstoffatom gebunden. In der β-Oxybuttersäure haftet die Hydroxylgruppe an einem Kohlenstoffatom, das durch eine Methylengruppe von der Karboxylgruppe getrennt ist.

$$CH_3 \cdot \overset{\times}{C}H(OH) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$$

β-Oxybuttersäure

Sie enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, kommt daher in drei stereo-isomeren Formen vor, von denen die linksdrehende Säure die des Harns ist.

Die **l-β-Oxybuttersäure**[1]) bildet, ähnlich der Milchsäure, für gewöhnlich einen geruchlosen und farblosen, mit Wasserdämpfen nicht flüchtigen Sirup, läßt sich aber in dünnen, leicht zerfließlichen

---

[1]) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **18**, 35 (1884). E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **20**, 165 (1884). Magnus-Levy, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 149 (1899), **45**, 389 (1901).

Tafeln oder prismatischen Kristallen gewinnen. Sie ist leicht löslich in Wasser, Äther, Alkohol, Essigäther, nicht in Benzol, Toluol, Petroläther. Schmelzpunkt unscharf bei 49—50°. Ihre Salze sind leicht löslich in Wasser, ziemlich schwer löslich in Alkohol; sie lassen sich aus der alkoholischen Lösung durch Äther fällen. Die Kalium- und Natriumsalze kristallisieren in zerfließlichen, die Zink- und Kadmiumsalze in wenig hygroskopischen Nadeln; das zur Erkennung besonders geeignete Silbersalz kristallisiert in äußerst feinen, weißen Nadeln oder Schuppen.

Die Säure selbst, sowie ihre Salze drehen links, für die Säure in 1—11%iger Lösung ist $[\alpha]_D$ — 24,12°, für das Natriumsalz — 14,35° in Lösungen bis zu 12%; bei Gegenwart von Bleisalzen ist das Drehungsvermögen wesentlich größer.

Beim Erhitzen mit Wasser oder verdünnter Schwefelsäure entsteht aus der β-Oxybuttersäure α-Krotonsäure, bei der Oxydation mit Chromsäure Azetessigsäure und durch deren Zerfall Azeton.

CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
|	|	|	|
$\times CH \cdot (OH)$	CH	CO	CO
|	‖	|	|
CH_2	CH	CH_2	CH_3
|	|	|	
CO_2H	CO_2H	CO_2H	
Oxybuttersäure	Krotonsäure	Azetessigsäure	Azeton

Darstellung von β-Oxybuttersäure aus Harn vom Diabetiker[1]). 300—400 ccm des nicht vergorenen Harns werden unter Zusatz von 15—20 g Ammonsulfat auf 60—80 ccm eingedampft. Man filtriert und säuert mit verdünnter Schwefelsäure, die man mit Ammonsulfat gesättigt hat, stark an. Die saure Lösung wird 12—18mal mit der 4—5fachen Menge Äther während 15 Minuten geschüttelt. Der Ätherrückstand wird zur Entfernung der flüchtigen Fettsäuren (Ameisensäure, Buttersäure u. a.) mit Wasser abgedampft, mit Natronlauge neutralisiert, mit Tierkohle entfärbt und eingedampft. Das Natriumsalz wird durch Abdampfen mit Alkohol entwässert und aus absolutem Alkohol unter Zuhilfenahme von Äther umkristallisiert. Durch Zerlegen des Natriumsalzes mit Schwefelsäuren und Ausschütteln mit Äther wird die reine Oxybuttersäure erhalten.

Zur quantitativen Bestimmung verfährt man in gleicher Weise und berechnet die Menge der β-Oxybuttersäure aus der Linksdrehung[2]).

Nachweis und Bestimmung durch Überführung in α-Krotonsäure[3]). 100 ccm Harn werden mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht und auf dem Wasserbade bis fast zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 150—200 ccm Schwefelsäure von 50—55% Gehalt an H_2SO_4 (spez. Gew. 1,4) in einen Kolben gespült und aus diesem unter Kühlung destilliert, indem man aus einen Tropftrichter in dem Maße Wasser zutropfen läßt, als dieses abdestilliert. Man destilliert etwa 350 ccm Flüssigkeit ab und schüttelt das Destillat mehrmals mit Äther aus. Der Ätherrückstand enthält α-Krotonsäure neben Benzoesäure, flüchtigen Fettsäuren u. a. Von einem Teile der Benzoesäure läßt sich die Krotonsäure durch ihre leichtere Löslichkeit in Wasser trennen.

---

[1]) Magnus-Levy, Arch. f. experim. Path. **45**, 390 (1901).
[2]) S. auch C. Bergell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 310 (1901).
[3]) E. Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **23**, 456 (1887). E. Darmstädter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 355 (1903). Kritik dieser Methoden: Magnus-Levy in „Azetonkörper", Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Berlin 1908. Verlag von Julius Springer.

Die Mengen der β-Oxybuttersäure, die sich im Harn des Diabetikers finden, können ganz außerordentlich große sein. Es sind Fälle beobachtet worden[1]), wo im Tage 40—80, ja bis über 100 g der Säure ausgeschieden wurden. In solchen Fällen lassen sich auch in den verschiedenen Organen und im Blute kleine Mengen von Oxybuttersäure nachweisen, die, auf das Gewicht des Gesamtkörpers berechnet, eine sehr bedeutende Summe ergeben.

Die Bildung so großer Säuremengen im Körper — und es kommt zu ihnen noch die Menge der neben der Oxybuttersäure ausgeschiedenen Azetessigsäure — erfordert entsprechende Mengen von Basen zur Neutralisation. Nun steht zwar dem Organismus ein gewisser Basenvorrat in den kohlensauren Alkalien des Blutes und der Lymphe zur Verfügung, auch das Knochengewebe scheint eine gewisse Menge Kalzium und Magnesium hergeben zu können. Aus diesem Vorrat wird unter normalen Verhältnissen zur Neutralisation der Säuren, die sich beim Stoffwechsel bilden, eine gewisse Menge von Basen entnommen und in dem Maße, als sie verbraucht werden, werden sie durch Verbrennung von organischen Säuren der Nahrung wieder ersetzt. Im Vergleich zu den Mengen von Säuren, die in den fortgeschrittenen Stadien des Diabetes entstehen, ist aber dieser Basenvorrat gering. Zunächst sucht sich der Organismus gegen die Wirkung der Säuren zu wehren, indem er sie mit Ammoniak neutralisiert. Die „Azidose“ führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Ammoniak (s. S. 330); sehr bald aber vermindert sich die Menge der kohlensauren Alkalien im Blut soweit, daß das Leben nicht mehr möglich ist. Unter den Erscheinungen des „Coma diabeticum“, welche denen ähnlich sind, die man beim Pflanzenfresser nach Vergiftung mit Säuren beobachtet, gehen die betreffenden Patienten zugrunde. Das Auftreten von β-Oxybuttersäure im Harn eines Diabetikers ist also stets ein prognostisch wichtiges Symptom.

Die β-Oxybuttersäure, die hierbei zur Ausscheidung gelangt, stellt aber nie die Gesamtmenge der gebildeten Säure dar. Ein Teil kann noch im Stoffwechsel vollkommen verbrannt werden, ein anderer Teil wird zu Azetessigsäure oxydiert und als solche ausgeschieden (siehe unten).

Azetessigsäure $C_4H_6O_3$.

Die Azetessigsäure gehört zu den Ketonsäuren, d. h. Säuren, in denen an einer Karbonylgruppe ein Alkoholradikal und ein Säureradikal haften. Je nach der Entfernung der Karbonylgruppe von der Karboxylgruppe unterscheidet man α-, β-, γ-Ketonsäuren:

$R \cdot CO \cdot CO_2H$	$R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	$R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
α-Ketonsäure	β-Ketonsäure	γ-Ketonsäure
$CH_3 \cdot CO \cdot CO_2H$	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Brenztraubensäure	Azetessigsäure	Lävulinsäure

[1]) A. Magnus-Levy, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 149 (1899).

Durch die Karboxylgruppe haben die Ketonsäuren den Charakter von Säuren; ihre Karbonylgruppe reagiert wie in den Ketonen mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin u. a.

Die Brenztraubensäure, $C_3H_4O_3$, entsteht durch trockene Destillation der Weinsäure bei Gegenwart mit Kaliumbisulfat. Man darf annehmen, daß hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure zunächst Glyzerinsäure, aus dieser durch Abspaltung von Wasser Oxyakrylsäure und aus dieser durch Umlagerung die Brenztraubensäure entsteht:

COOH	CH_2OH	CH_2	CH_3
|	|	‖	|
CHOH	CHOH	COH	CO
|	|	|	|
CHOH	CHOH	COH	CO
|	|	|	|
COOH	COOH	COOH	COOH
Weinsäure	Glyzerinsäure	α-Oxyakryläure	Brenztraubensäure

Im Organismus wird Brenztraubensäure vollkommen verbrannt[1]). Es ist also sehr wohl möglich, daß sie als ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel entsteht, beim physiologischen Abbau des Traubenzuckers oder bei der Verbrennung etwaiger vom Darmkanal aufgenommener Weinsäure.

Die Lävulinsäure, $C_5H_8O_3$, entsteht aus den Hexosen beim Kochen mit Säuren

$$\underset{\text{Hexose}}{C_6H_{12}O_6} = \underset{\text{Lävulinsäure}}{C_5H_8O_3} + \underset{\text{Ameisensäure}}{HCO_2H} + H_2O$$

Auch aus gewissen Eiweißstoffen (Nukleoproteiden bezw. deren Kohlehydratgruppen?) wird sie bei der hydrolytischen Spaltung durch Säuren erhalten[2]).

Darstellung der Laevulinsäure zum Nachweis von Hexosen bezw. Hexoseradikalen[3]). 5—20 g der betreffenden Substanz werden mit 100 ccm 18%iger Salzsäure am Rückflußkühler im kochenden Wasserbade 18 Stunden erhitzt. Nach Abfiltrieren der Huminsubstanzen schüttelt man mit Äther aus und führt den Rückstand in das Zink- oder Silbersalz über.

Lävulinsäure geht nach Darreichung größerer Mengen unverändert in den Harn über, zugleich bildet sich aus ihr in geringer Menge eine Substanz, welche „Azetonreaktionen“ (s. u.) gibt. 5—6 g werden beim Menschen vollkommen verbrannt[4]).

Die **Azetessigsäure,** $C_4H_6O_3$, ist eine sirupöse, in Wasser und Äther leicht lösliche Flüssigkeit, die sich schon unter 100° in Azeton und Kohlensäure zersetzt[5]).

$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH = CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 + CO_2.$$

---

[1]) Pohl, Arch. f. experim. Physiol. **37**, 422 (1896).
[2]) A. Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 430 (1898).
[3]) Tollens, Kohlehydrate II, S. 56. Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **243**, 314.
[4]) W. Weintraud, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 367 (1894).
[5]) M. Ceresole, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 1326, 1871 (1882).

Sie selbst und ihre Salze färben sich mit Eisenchlorid rot. Diese Reaktion tritt auf im Harn, wenn Azetessigsäure vorhanden ist (Gerhardts Reaktion). Doch ist bei der Anstellung dieser Probe zu beachten, daß auch andere Substanzen, die in den Harn übertreten können (Salizylsäure, Antipyrin u. a.) Färbungen mit Eisenchlorid geben. Ist die Reaktion durch Azetessigsäure bedingt, so verschwindet sie beim Kochen. In diesem Fall kann man die Azetessigsäure dem Harn nach dem Ansäuern durch Schütteln mit Äther entziehen; schüttelt man den Äther, der die Azetessigsäure enthält, mit einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung, so färbt sich die wässerige Lösung rot[1]).

Die Azetessigsäure gibt die Legalsche Probe: Man setzt zum Harn einige Tropfen Nitroprussidnatriumlösung und dann tropfenweise Natronlauge. Die Flüssigkeit färbt sich burgunderrot und zeigt beim Übersättigen mit Essigsäure einen Farbenumschlag in Violett (vergl. Kreatinin, Kap. 27). Aldehyd gibt dieselbe Reaktion.

Für die organische Chemie ist als Ausgangprodukt für zahlreiche Synthesen — Ketone, Säuren, Pyrazolone (Antipyrin), Chinolinderivate — von besonderer Bedeutung der Azetessigester. Er wird erhalten durch Einwirkung von Natrium auf Essigäther. Es entsteht der Natrazetessigester, der durch Essigsäure zerlegt wird.

$$2\,CH_3\cdot CO(OC_2H_5)+2Na=CH_3\cdot CO\cdot CHNa\cdot CO(OC_2H_5)+C_2H_5(ONa)+H_2$$

Wie man sieht, kann im Azetessigester ein Wasserstoff der Methylengruppe, die durch die Nachbarschaft zweier CO-gruppen Säurecharakter besitzt, durch Natrium ersetzt werden. Dieses Natriumatom läßt sich mit Hilfe der Halogenalkyle oder -azyle, durch Alkohol- oder Säurereste ersetzen. Das dann noch vorhandene Wasserstoffatom läßt sich wieder durch Natrium ersetzen und dieses wieder gegen organische Radikale vertauschen. Aus den so oder so entstandenen Derivaten erhält man durch Ketonspaltung (Kochen mit wässeriger Kalilauge) Ketone.

$$CH_3\cdot CO\cdot C\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}\cdot COOC_2H_5+H_2O=CH_3\cdot COCH\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}+CO_2+C_2H_5OH$$

durch Säurespaltung (Destillation mit Natriumäthylat u. a.) kohlenstoffreicher Säuren

$$CH_3COC\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}COOC_2H_5+2H_2O=CH_3COOH+CH\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}COOH+C_2H_5OH.$$

Die letzteren lassen sich in ähnlicher Weise, noch zweckmäßiger mit Hilfe der Malonsäureester erhalten.

Synthese der Fettsäuren mit Hilfe des Malonsäureesters.

$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$		CO_2	C_2H_5OH
CH_2	$CHNa$	CHR	CH_2R		
$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOH$		C_2H_5OH
$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$		CO_2	C_2H_5OH
$C\begin{matrix}R\\H\end{matrix}$	$C\begin{matrix}R\\Na\end{matrix}$	$C\begin{matrix}R\\R_1\end{matrix}$	$CH\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$		
$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOC_2H_5$	$COOH$		C_2H_5OH

[1]) R. v. Jaksch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 487 (1882).

Azeton C_3H_6O.

Azeton $CH_3 \cdot CO \cdot NH_3$ läßt sich aus diabetischem Harn, welcher die Eisenchloridprobe zeigt und Azetessigsäure enthält, darstellen und auch in manchem diabetischen Harn, welcher diese Probe nicht zeigt, mittelst der im folgenden angegebenen Reaktionen nachweisen. Es scheint aber, als ob das Azeton auch in letzterem Falle im Harn nicht vorgebildet ist, sondern erst beim Nachweis der Azetessigsäure entsteht[1]).

Das Azeton ist eine farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit. Siedepunkt 56,3°, mit Wasser, Alkohol und Äther in jedem Verhältnis mischbar. Mit Natriumbisulfit gibt es, wie andere Ketone und die Aldehyde, eine kristallisierende Verbindung, die in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol schwer löslich ist. Es bildet mit Phenylhydrazin Hydrazone. Das p- Nitrophenylhydrazon kristallisiert aus heißem Alkohol in langen, glänzenden, goldgelben Nadeln. Schmp. 148°[2]).

Zum Nachweis und zur Abscheidung des Azetons läßt sich auch die Überführung in das Dibenzal benutzen. Man schüttelt die wässerige Lösung mit verdünnter Natronlauge und Benzaldehyd[3]). Geeignet zum Nachweis von Aldehyden und Ketonen ist auch die Überführung in Thiosemikarbazone (s. S. 321).

Darstellung von Azeton aus Harn[4]). Der in 24 Stunden gesammelte mit Weinsäure angesäuerte Harn wird auf die Hälfte bis zwei Drittel seines Volumens abdestilliert und das Destillat fraktioniert. Hierbei wird nach den drei ersten Destillationen zu den folgenden Destillaten Glaubersalz hinzugefügt, das letzte Destillat mit geglühter Pottasche behandelt und nochmals destilliert. Zur Entfernung von Alkoholen (!) läßt man längere Zeit über geschmolzenem Chlorkalzium stehen und destilliert dann vom Wasserbade. Aus 73 Liter diabetischem Harn ließen sich 33 g trockenes (alkoholhaltiges) Azeton gewinnen. Durch Zerlegung der Chlorkalziumverbindung mit Wasser wurden 3 g roher Alkohol erhalten, dessen Jodür bei 72° siedete, also vorwiegend aus Äthylalkohol bestand, aber auch Propyl- und Butylalkohol enthalten konnte.

Synthetisch wird Azeton entsprechend der für Ketone allgemein gültigen Reaktion durch Destillation der Barytsalze der Essigsäure dargestellt, analog wie Aldehyde durch Destillation der Kalksalze von Säuren und Ameisensäure.

$R \cdot COOca$	+	$HCOOca$	=	CO_3Ca	+	$RCHO$
Kalz.-Salz d. Fetts.		ameisens. Kalz.		kohlens. Kalz.		Aldehyd

CH_3COOba	+	CH_3COOba	=	CO_3Ba	+	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$
essigsaures Baryum				kohlens. Baryum		Azeton

Zum Nachweis von Azeton bezw. Azetessigsäure[5]) im Harn oder Organextrakten säuert man mit Salzsäure schwach an, destilliert unter guter Kühlung und prüft das Destillat mit folgenden Proben:

1. Legals Probe (s. o.). Sie gibt nicht nur die Azetessigsäure, sondern auch das Azeton.

---

[1]) V. Arnold, Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900), 856.

[2]) C. Bamberger-H. Sternitzki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 1306 (1893).

[3]) D. Vorlaender-K. Hobohm, Ber. d. chem. Ges. **29**, 1840 (1896).

[4]) W. Markownikoff, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **182**, 362 (1876).

[5]) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 339 (1894).

2. Reynolds-Gunnings Probe. Azeton löst bei Gegenwart von Alkali Quecksilber auf. Man mischt die zu prüfende Flüssigkeit mit Sublimat oder Merkurinitrat und fügt Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion hinzu und das gleiche Volum Alkohol, schüttelt durch und filtriert klar. Das Filtrat säuert man schwach mit Salzsäure an und überschichtet mit Schwefelammonium. An der Berührungsstelle entsteht ein dunkelgefärbter Saum von Schwefelquecksilber. Dieselbe Probe geben auch Aldehyde. Mit Merkurisulfat entsteht aus neutraler Lösung beim Erhitzen eine Fällung, die Hg, SO_4 und Azeton enthält (Denigès). Azeton reagiert hierbei als Azi-Azeton[1]); es entsteht $CH_3 \cdot C(ONa) : CH_2$ und unter Addition von $Hg(OH)_2$ die Verbindung

$$CH_3 \cdot C\begin{matrix} \diagup ONa \\ \diagdown OH \end{matrix} \cdot CH_2 \cdot HgOH$$

3. Jodoformprobe nach Lieben. Wenn man zu einer wässerigen Azetonlösung Jodjodkaliumlösung und tropfenweise verdünnnte Natronlauge hinzufügt, so tritt mit dem Verschwinden der Jodfärbung sofort ein Niederschlag von Jodoform auf, kenntlich am Geruch und daran, daß er sich beim Schütteln mit Äther löst und beim Verdunsten des letzteren in Form sechseckiger Kriställchen zurückbleibt. Empfindlichkeit der Probe[2]) 0,01 mg. Dieselbe Reaktion gibt auch Aldehyd und Alkohol beim gelinden Erwärmen.

$$\underset{\text{Azeton}}{CH_3COCH_3} + 3KOJ = \underset{\text{Trijodazeton}}{CH_3COCJ_3} + 3KOH$$

$$\underset{\text{Trijodazeton}}{CH_3COCJ_3} + KOH = \underset{\text{Essigs. Kal.}}{CH_3COOK} + \underset{\text{Jodoform}}{HCJ_3}$$

Die Bestimmung des Azetons erfolgt nach Messinger-Huppert[3]). Sie beruht im Prinzip darauf, daß man zur azetonhaltigen Flüssigkeit (entsprechend gewonnenes Harndestillat) eine bestimmte Menge Jodjodkaliumlösung hinzusetzt und die bei der Jodoformbildung verbrauchte Menge nach dem Ansäuern mit Salzsäure mittelst Natriumthiosulfat zurücktitriert.

Aus dem normalen Harn erhält man bei der Destillation eine die Jodoformreaktion gebende Substanz in einer Menge, die höchstens 0,01—0,02 g Azeton entspricht und auch, wenigstens zum Teil, Azeton zu sein scheint[4]). Sehr kleine Mengen solcher Substanzen erhält man auch bei der Destillation von Organextrakten (2—4 mg in 100 g Organ)[5]). Spuren lassen sich auch in der Exspirationsluft der gesunden Menschen nachweisen[6]).

Die Mengen Azeton, die aus diabetischem Harn durch Destillation zu gewinnen sind, also mindestens z. T. aus Azetessigsäure entstehen, können mehrere Gramm, im Coma diabeticum bis 13—19 g, entsprechend 20 – 30 g Azetessigsäure betragen. Hier ist auch der Azetongehalt der Organe (0,01 – 0,07 %) und der Exspirationsluft ein größerer[7]).

---

[1]) C. Oppenheimer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 986 (1899). S. M. Auld und A. Hantzsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2677 (1905).

[2]) R. v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **8**, 115.

[3]) Neubauer und Vogel, Analyse d. Harns, 10. Aufl., 760. Wiesbaden 1898.

[4]) v. Jaksch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 541 (1882). L. Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 188 (1898).

[5]) Chr. Gelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 130 (1904).

[6]) J. Müller, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 351 (1898).

[7]) A. Magnus-Levy, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 188 (1899). H. Chr. Gelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 128 (1904).

Die Entstehung der β-Oxybuttersäure im Stoffwechsel.

Die Tatsache, daß beim Fortschreiten des Diabetes allmählich immer größere Mengen von Oxybuttersäure und Azetessigsäure ausgeschieden werden, ist nicht nur praktisch wegen der dem Kranken drohenden Säurevergiftung wichtig, sondern auch ganz allgemein für unsere Kenntnis von den Stoffwechselvorgängen von allergrößter Bedeutung.

Wie entstehen diese beiden Körper?

Die Azetessigsäure kann chemisch durch Oxydation aus der Oxybuttersäure erhalten werden.

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersaures Natrium}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COONa} + O = \underset{\text{Azetessigsaures Natrium}}{CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO_2Na} + H_2O$$

Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, daß sie auch da, wo sie im Harn auftritt, durch Oxydation von β-Oxybuttersäure im Stoffwechsel entsteht. Sie ist beim schweren Diabetes ein Vorläufer der β-Oxybuttersäure und letztere tritt nie ohne Azetessigsäure auf. Das Erscheinen der β-Oxybuttersäure ist also offenbar ein Zeichen dafür, daß die im Körper gebildeten Mengen β-Oxybuttersäure zu groß sind, um vollständig zu Azetessigsäure oxydiert zu werden.

Einen experimentellen Beweis für die Bildung von Azetessigsäure aus β-Oxybuttersäure liefert die Beobachtung, daß bei Tieren nach Eingabe von d-l-oxybuttersaurem Natrium Azetessigsäure im Harn auftritt [1]).

Ist nun die β-Oxybuttersäure ein Produkt des normalen Stoffwechsels, das für gewöhnlich nur deswegen nicht in die Erscheinung tritt, weil es im normalen Stoffwechsel nicht weiter zersetzt wird, oder entsteht sie nur im Organismus des Diabetikers?

Unmöglich ist eine Bildung von β-Oxybuttersäure im normalen Stoffwechsel nicht. Dies zeigen die Fütterungsversuche mit β-Oxybuttersäure und ihren beiden Abbauprodukten. Von β-Oxybuttersäure, die man einem gesunden Tiere oder dem Menschen per os darreicht, wird eine nicht unbeträchtliche Menge vollkommen verbrannt, beim Hunde etwas weniger als 2,5 g pro Kilo vom Natriumsalz der inaktiven Säure. Wird mehr gegeben, so wird ein Teil unverändert, ein Teil, wie soeben erwähnt, als Azetessigsäure ausgeschieden [2]).

Die Azetessigsäure wird ebenfalls in einer gewissen Menge im Körper verbrannt [3]), beim Hunde 2—3 g des Natriumsalzes pro Kilo [4]).

---

[1]) T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 6 (1894). Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **31**, 183 (1893).

[2]) Minkowski a. a. O., Leo Schwarz, Deutsches Arch. f. klin. Med. **76**, 233 (1903).

[3]) Brieger b. Frerichs, Zeitschr. f. klin. Med. **6**, 27.

[4]) Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 186 (1898).

Zufuhr von Alkalien scheint beim Hunde ihren Übergang in den Harn zu begünstigen [1]).

Einer teilweisen Verbrennung fällt auch das Azeton anheim, ein Teil wird durch Harn und Lungen und zwar mehr durch letztere als durch ersteren ausgeschieden [2]).

Azetessigsäure verschwindet auch nach dem Tode bei der Digestion mit Organbrei und zwar im Brei verschiedener Organe in verschieden großem Umfang [3]).

Die Fähigkeit, Oxybuttersäure und Azeton zu zerstören, besitzt auch der diabetische Mensch [4]) und der Hund nach Pankreasexstirpation (Minkowski, Schwarz).

Auch die dem Azeton homologen Ketone [5]) werden im Organismus oxydiert: nach Eingabe von 0,03—0,04 g pro Kilo Hund von Methyläthyl- und Methylpropylketon 68—76%, unter denselben Bedingungen von Azeton 50%, von Diäthylketon 91%. Die nicht verbrannten Ketone werden unverändert durch Harn und Lunge ausgeschieden. Es zeigt sich in diesen Versuchen eine ähnliche Widerstandsfähigkeit der Methylgruppe gegen die Oxydationswirkung des Organismus wie bei den Alkoholen, wo auch der Methylalkohol schwerer verbrennlich ist als der Äthylalkohol. (Vgl. das Verhalten des Azetophenons, Kap. 31).

Azetoxim [5]) $(CH_3)_2C:NOH$ wird im Tierkörper unter Azetonbildung zersetzt, die Exspirationsluft enthält Azeton, der Harn salpetrige Säure. Nach Eingabe von Diazetonamin $(CH_3)_2:C(NH_2)\cdot CH_2\cdot CO\cdot CH_3$ und Mesityloxyd $(CH_3)_2C:CHCOCH_3$ enthält die Exspirationsluft und auch der Harn kein Azeton. Mesityloxyd wird zum Teil unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Zum kleinen Teil bilden Mesityloxyd und ebenso Phoron $(CH_3)_2C:CH\cdot CO\cdot CH:C(CH_3)_2$ beim Durchgang durch den Organismus geschwefelte Ketone, die durch den Harn ausgeschieden werden und sich auch im Darminhalt nachweisen lassen. Sie entstehen auch, wenn man Mesityloxyd oder Phoron mit Gewebsextrakten oder Eiweiß zusammenstehen läßt (vgl. Rhodan, Kap. 28) [6]).

Es könnte nach diesen Versuchen im Stoffwechsel des Gesunden eine gewisse Menge β-Oxybuttersäure entstehen, die vollkommen verbrannt wird. Ihr Auftreten im Harn des Diabetikers kann also ein Ausdruck dafür sein, daß beim Diabetiker die Fähigkeit, β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure zu zerstören, herabgesetzt ist.

Aber aus welchem Grunde ist dies der Fall? Die Ursache muß in irgend einem Zusammenhang stehen damit, daß der Organismus des Diabetikers nicht imstande ist, Kohlehydrate in genügender Menge zu verarbeiten. Auch beim sonst normalen Individuum erscheinen β-Oxybuttersäure bezw. Azetessigsäure im Harn, wenn man ihm die Kohlehydrate entzieht [7]), ferner im Hunger (bis 0,5 g Azeton im Tage) [8]), bei einer ungenügenden Ernährung mit Fleisch oder Fleisch und Fett, selbst bei hohem Kaloriengehalt der Nahrung. Diese

---

1) Albertoni, Arch. f. experim. Pathol. **18**, 218 (1884). W. Weintraud, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 183 (1895).

2) H. Chr. Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 431 (1897).

3) W. Weintraud, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 183 (1895).

4) G. Embden-L. Michaud, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 332 (1908).

5) Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 190 (1898).

6) L. Lewin, Arch. f. experim. Pathol. **56**, 346 (1907).

7) G. Rosenfeld, Deutsche med. Wochenschr. Nr. **40** (1885). F. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **28**, 176 (1895).

8) Fr. Müller, Versuche an Cetti, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **131**, Suppl. 135 (1893). M. Bönninger, Zeitschr. f. experim. Pathol. **3**, 675 (1907).

Azetonurie verschwindet, sobald man dem Körper Kohlehydrate (Stärke, Rohrzucker, Traubenzucker, Lävulose, Milchzucker) zuführt. Auch Zufuhr großer Fleischmengen kann die Azetonurie herabdrücken, was sich dadurch erklärt, daß aus Eiweiß Kohlehydrate oder Kohlehydratreste entstehen können. Die Azetonurien, die man im Fieber oder bei der Krebskachexie beobachtet, scheinen ebenfalls im wesentlichen durch Inanition bedingt zu sein.

Etwas anders als beim Menschen scheinen auf den ersten Blick die Verhältnisse beim Hunde zu liegen. Hier sinkt die Azetonurie beim Hunger [1]). Bei Fleischfütterung geht sie im Harn der Stickstoffausscheidung parallel, Kohlehydratzufuhr drückt die durch Harn und Lunge ausgeschiedene Azetonmenge nicht herab. Trotzdem scheint aber auch hier eine Beziehung der Azetonurie zum Stoffwechsel der Kohlehydrate zu bestehen [2]). Denn beim Hunde tritt nach der Pankreasexstirpation, solange er noch erhebliche Mengen von Zucker ausscheidet, keine β-Oxybuttersäure im Harn auf. Sie zeigt sich erst dann, wenn die Ausscheidung von Kohlehydraten im Harn abnimmt und ebenso tritt auch beim Phlorrhizindiabetes die Azetonurie erst dann auf, wenn der Organismus an Kohlehydraten völlig verarmt ist, wenn seine Organe glykogenfrei sind [3]).

Der Einfluß der Kohlehydrate zeigt sich beim gesunden Menschen auch darin, daß bei Kohlehydratkarenz von einverleibter l-β-Oxybuttersäure weniger als bei normaler Ernährung verbrannt wird [4]). Die Verbrennung von einverleibtem Azeton scheint weder beim Menschen, noch beim Hunde durch Kohlehydrate beeinflußt zu werden [5]).

Man hat weiter untersucht, welche Stoffe außer den Kohlehydraten „antiketoplastisch“ wirken [6]) und hat als wirksam gefunden: Mannit, Glyzerin (nicht Äthylalkohol), Milchsäure, Weinsäure und Zitronensäure, nicht Malonsäure; auch Glykonsäure sowie Pentosen scheinen beim Diabetiker antiketoplastisch wirken zu können. Das sind Substanzen, die nach unseren früheren Betrachtungen aus dem Zucker entstehen können.

β-Oxybuttersäure tritt also in den Harn über, sobald im Organismus antiketoplastische Substanzen — Traubenzucker oder seine Zersetzungsprodukte — fehlen.

Das Material, aus dem die Oxybuttersäure entsteht, können, wie nach dem Vorhergehenden selbstverständlich ist, der Traubenzucker oder seine Zersetzungsprodukte nicht sein. Sie entsteht ja gerade, wenn Kohlehydrate im Körper fehlen. Auch aus Eiweiß entsteht sie nicht. Denn abgesehen davon, daß eine bestehende Azetonurie auch durch Eiweißzufuhr zum Verschwinden gebracht werden kann,

---

1) Fritz Voit, Deutsches Arch. f. klin Med. **46**, 1899.
2) G. Satta, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 1 (1904).
3) J. Baer, Arch. experim. Pathol. **51**, 271 (1904). A. Marum, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 105 (1907).
4) Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 175 (1898).
5) H. Chr. Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 449 (1897).
6) Hirschfeld und L. Schwarz A. a. O. L. Mohr, A. Löb, Jahresber. f. Tierchem. **32**, 816 (1902).

zeigte sich in zahlreichen Versuchen am Diabetiker kein Parallelismus zwischen Azetonurie und Stickstoffausscheidung. Dazu kommt als wichtigstes Moment, daß die Mengen von β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure, die im Coma diabeticum ausgeschieden werden, so groß sein können (s. u.), daß es unmöglich wird, sie aus dem gleichzeitig zerfallenden Eiweiß herzuleiten. Es bleibt also in solchen Fällen nur die Annahme übrig, daß die β-Oxybuttersäure aus Fett entsteht.

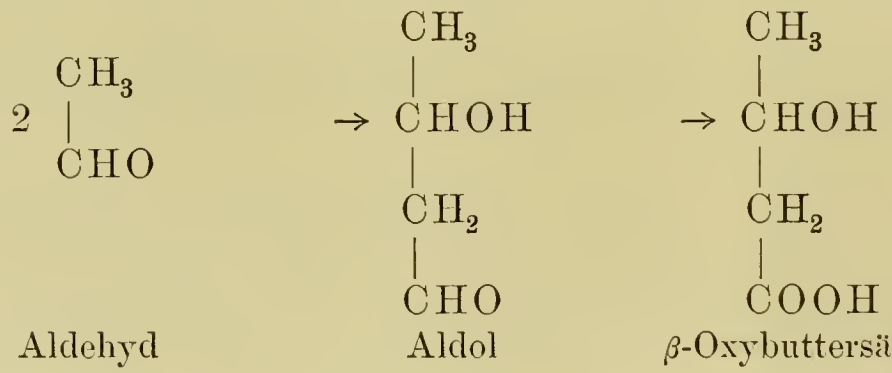
Hierfür spricht weiter, daß eine bestehende Azetonurie, sowohl beim Gesunden wie beim Diaketiker, durch Zufuhr von Fett gesteigert wird.

Das Fett ist also „ketoplastisch“ [1]). Die kleinen Mengen Glyzerin, die in den Fetten enthalten sind, kommen hierbei nicht in Betracht, zumal dies, wie erwähnt, antiketoplastisch ist. Die β-Ox buttersäure verdankt ihre Entstehung der Zersetzung der höheren Fettsäuren.

Ein Vergleich der beim Diabetiker ausgeschiedenen Säuremengen mit den gleichzeitig zersetzten Mengen des Fettes zeigt nun weiter, daß mehr Oxybuttersäure-Moleküle ausgeschieden als Fettsäure-Moleküle zersetzt werden; aus einem Molekül Fettsäure entsteht nicht nur ein Molekül Oxybuttersäure. Es erfolgt nicht eine allmähliche Aboxydation der 16 bezw. 18 Kohlenstoffatome enthaltenden Kette, bis auf 4 Kohlenstoffatome; vielmehr ist man, die Richtigkeit der vorliegenden Beobachtungen vorausgesetzt, gezwungen anzunehmen, daß das Fettsäuremolekül in mehrere Glieder zerfällt, die sich an der Bildung der β-Oxybuttersäure beteiligen. Die Bildung der β-Oxybuttersäure erfolgt synthetisch aus Spaltungsprodukten der Fettsäuren [2]).

Man kann sich z. B. vorstellen, daß im Stoffwechsel beim Zerfall der Fettsäuren Azetaldehyd entsteht, aus diesem durch Aldolkondensation Aldol und weiter durch Oxydation β-Oxybuttersäure [3]).

In der Tat geht sowohl Aldehydammoniak, wie Aldol, wenn man sie mit Blut durch die überlebende Leber leitet — vermutlich über β-Oxybuttersäure — in Azetessigsäure und Azeton über [4]).



Aldehyd — Aldol — β-Oxybuttersäure

Wir kommen also zu folgender Anschauung: Bei normalem Stoffwechsel entstehen aus den Fetten Spaltungsprodukte, welche unter Mitwirkung von Zersetzungs-

---

1) H. Chr. Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 459 (1897). E. Allard, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **57**, 1.

2) A. Magnus-Levy, Arch. für exper. Pathol. u. Pharm. **45**, 426 (1901).

3) Vgl. Magnus-Levy, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **42**, 226 (1899).

4) E. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 202 (1908).

produkten der Kohlehydrate oder Eiweißstoffe vollkommen zerfallen. Sinkt die Menge der Kohlehydrate, die im Organismus verbrannt wird, unter eine gewisse Grenze, so entsteht aus den Fettsäuren β-Oxybuttersäure und zwar in einer, mit dem Grade des Kohlehydratmangels wachsenden Menge. Ist die Menge der entstandenen β-Oxybuttersäure gering, so kann sie noch über Azetessigsäure und Azeton vollkommen verbrannt werden. Weiterhin wird ein Teil als Azetessigsäure, später auch Oxybuttersäure selbst im Harn ausgeschieden. Im letzteren Falle stellt die ausgeschiedene β-Oxybuttersäure, selbst in den schwersten Fällen des Diabetes, nur einen Teil der wirklich entstandenen β-Oxybuttersäure dar.

Eine Entstehung der β-Oxybuttersäure aus Fettsäuren schließt jedoch nicht die Entstehung aus anderem Material, im besonderen aus Eiweiß und seinen Spaltungsprodukten aus.

Bildung von Azeton aus Eiweißspaltungsprodukten.

Azeton entsteht, wenn man kristallisiertes Ovalbumin[1]) oder Gelatine mit Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Kupfersulfat oder einem löslichen Eisensalz oxydiert. Die Ausbeuten sind nur gering: aus Gelatine 0,7 % Azeton. Neben dem Azeton entsteht hierbei Isovaleraldehyd.

Zum Nachweis des Isovaleraldehyds und zu seiner Trennung vom Azeton diente die Überführung in das Thiosemikarbazon[2])

$$\underset{\text{Aldehyde bezw. Ketone}}{R'RCO} + \underset{\text{Thiosemikarbazid}}{NH_2NHCONH_2} = \underset{\text{Thiosemikarbazon}}{R'RC{:}NNHCONH_2} + H_2O$$

Die Thiosemikarbazone sind löslich in Alkohol und lassen sich aus ihren Lösungen durch Metallsalze, besonders Silbernitrat fällen. Sie sind deshalb zur Abscheidung von Aldehyden und Ketonen (nicht der Zuckerarten) geeignet. Durch Spaltung mit Mineralsäuren oder Phtalsäureanhydrid lassen sie sich in die Aldehyde bezw. Ketone zurück verwandeln.

Aus Leuzin bildet sich Azetessigsäure und Azeton auch, wenn man es, in Blut gelöst, durch die Leber leitet (nicht beim Durchleiten durch Muskel, Niere, Lunge)[3]). Hierbei erwies sich zunächst d-Leuzin als ein kräftigerer Azetonbildner als l-Leuzin. Embden führt dies darauf zurück, daß l-Leuzin in einem gewissen Umfang synthetisch weiter verarbeitet wird. Aber auch aus l-Leuzin bildet sich Azeton, wenn man es in größerer Menge durch die Leber leitet.

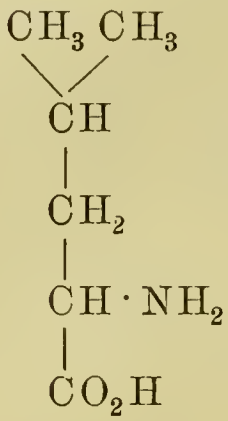
---

[1]) C. Neuberg und F. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1901, S. 6. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 238 (1902). A. Orgler, Jahresber. f. Tierchem. **32**, 5 (1903).

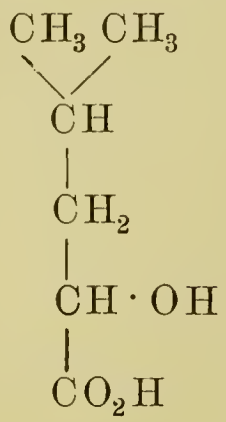
[2]) C. Neuberg und W. Neimann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2049 (1902).

[3]) G. Embden - M. Almagia, F. Kalberlah - H. Salomon - Fr. Schmidt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 59 (1905), **8**, 121, 129 (1906). Derselbe und A. Marx ebenda **11**, 318 (1908) und H. Engel 323 und L. Lattes 327 und L. Michaud 332.

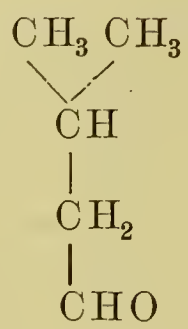
Die Vorgänge, die hierbei stattfinden, können durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden.



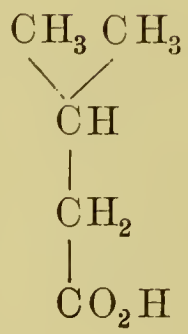
Leuzin



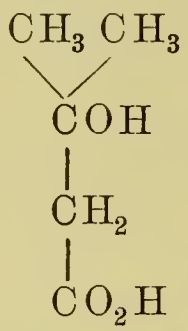
Leuzinsäure



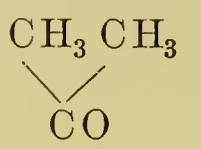
Isovaleraldehyd



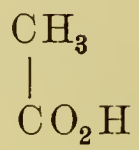
Isovaleriansäure



Oxyisovaleriansäure



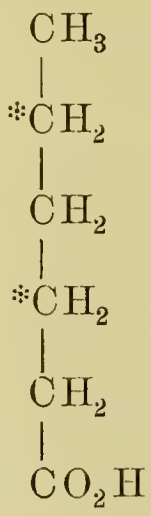
Azeton

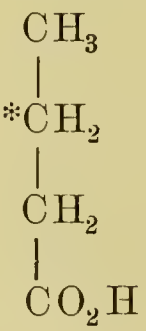


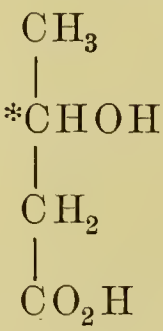
Essigsäure

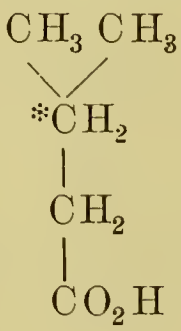
Sie setzen folgendes voraus: 1. Desaminierung, 2. Dekarboxylierung, 3. Oxydation des entstehenden Isovaleralkohols und -aldehyds, 4. Oxydation der Isovaleriansäure am γ-Kohlenstoffatom und Zerfall der entstehenden Oxyisovaleriansäure.

In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung steht, daß im Durchblutungsversuche Glykokoll, r-Alanin, α-Amino-n-kapronsäure, α-Amino-isovaleriansäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Isobutylessigsäure, Isobuttersäure, α-Oxy- und Oxyisobuttersäure keine Azetonbildner sind, dagegen sind Azetonbildner Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen wie Buttersäure oder n-Dekansäure, ferner β-Oxybuttersäure. Wie eine nähere Betrachtung dieser Körper zeigt, sind Azetonbildner nur solche Stoffe, die durch Oxydation am β-Kohlenstoffatom zu β-Oxybuttersäure oder Oxyisovaleriansäure führen.

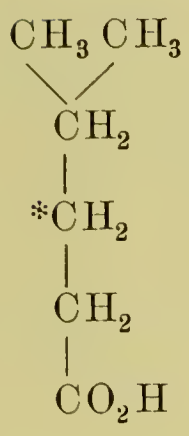


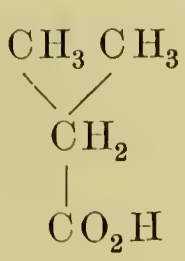


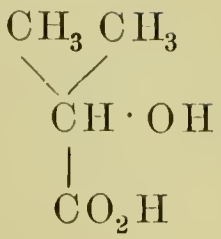




Azetonbildner



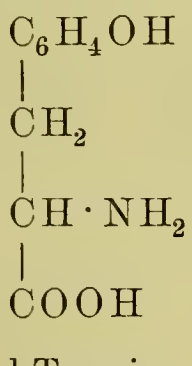




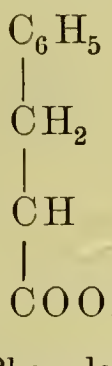
Keine Azetonbildner

Daß aber durch eine derartige unmittelbare Oxydation die Bildung von Azeton erfolgt, ist sehr unwahrscheinlich, da sich neben Azeton auch hier Azetessigsäure findet. Vielleicht entsteht auch hier durch Aldolkondensation von Aldehyd und nachfolgende Oxydation zunächst β-Oxybuttersäure.

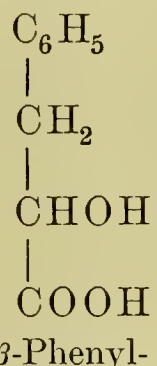
Interessanterweise sind in den Durchblutungsversuchen auch gewisse aromatische Substanzen Azetonbildner, andere nicht.



l-Tyrosin

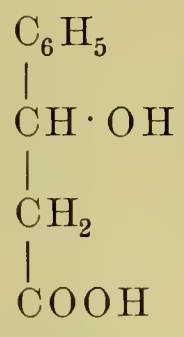


r-Phenylalanin

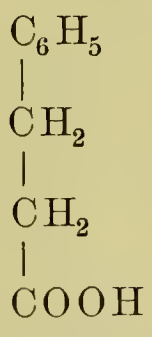


β-Phenyl-α-Milchsäure

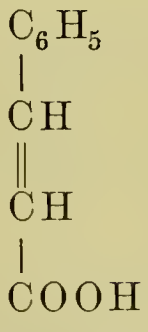
Azetonbildner



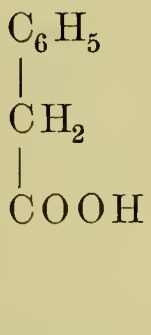
β-Phenyl-β-Milchsäure



Phenyl-propionsäure



Zimtsäure

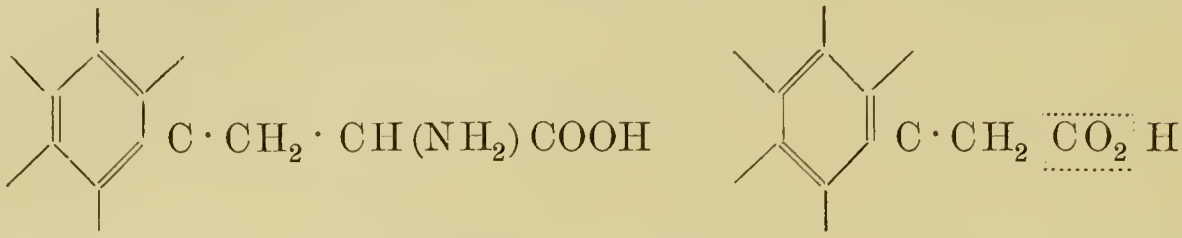


Phenyl-essigsäure

Keine Azetonbildner

Der Unterschied entspricht der verschiedenen Widerstandsfähigkeit, welche der aromatische Kern dieser Substanzen bei ihrer Einführung in den lebenden Organismus zeigt (vgl. Kap. 32). Diejenigen Substanzen, die im Körper vollkommen verbrennen können, liefern auch im Durchblutungsversuch Azeton. Man muß hiernach annehmen, daß das Azeton unter Aufspaltung des aromatischen Kernes entstanden ist. Das wäre erklärlich, wenn auch hier wie beim Leuzin zuerst die Abspaltung der CO_2-Gruppe in der Seitenkette mit Oxydation des benachbarten Kohlenstoffatoms erfolgte. Gälte dann

weiter die Knoopsche Regel (s. Kap. 32), so würde das zu oxydierende β-Kohlenstoffatom in den aromatischen Ring fallen. Seine Oxydation würde zur Aufspaltung des Ringes führen.



Diese Versuche machen es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß auch im Stoffwechsel Azetessigsäure und Azeton aus verschiedenen Spaltungsprodukten des Eiweißes entstehen können. Das könnte z. B. der Fall sein, wenn, wie dies im Fieber oder bei der Phosphorvergiftung beobachtet wurde, trotz Darreichung von Zucker die Azetonausscheidung in die Höhe geht. Auch manche Abweichungen, die sich beim Hunde gegenüber ähnlichen Versuchen beim Menschen zeigen, sind vielleicht auf die Eigenart des Eiweißstoffwechsels zurückzuführen[1]).

[1]) S. auch F. Rosenthal, Centralbl. f. innere Med. 1908, Nr. 8.

26. Kapitel.

Der Harnstoff und seine Bildung im Tierkörper.

Wenn man Eiweiß bei Luftabschluß faulen läßt, so entstehen Aminosäuren und Diamine, die bakteriellen Zersetzungsprodukte von Lysin, Arginin und Ornithin, und neben manchen anderen Produkten, die wir später erwähnen werden, auch Ammoniak. Und läßt man die Fäulnis bei genügendem Luftzutritt vor sich gehen, so wird allmählich wohl der gesamte Stickstoff in Ammoniak übergeführt. Stickstoffgas entsteht hierbei nicht[1]). Was geschieht nun, wenn das Eiweiß im tierischen Organismus zersetzt wird? Wir nahmen bereits an, daß auch hierbei Aminosäuren, Arginin, Lysin, Histidin u. a. entstehen. Von diesen Spaltungsprodukten gehen aber beim Gesunden niemals auch nur kleine Mengen als solche in den Harn über. Daß auch Ammoniak in größeren Mengen nicht durch den Harn ausgeschieden werden kann, ist selbstverständlich, wenn man bedenkt, daß Ammoniak stark ätzende Eigenschaften hat und selbst in kleinen Mengen ein Gift für die Gewebe und besonders die nervösen Organe ist. Die überwiegende Menge vom Eiweißstickstickstoff, der mit der Nahrung aufgenommen wird, erscheint im Harn als Harnstoff. Ein gesunder erwachsener Mensch scheidet im Laufe eines Tages etwa 30 g Harnstoff aus.

Wie entsteht der Harnstoff im Organismus? Entsteht er aus Ammoniak? Entsteht er aus Aminosäuren und den anderen uns bekannten Spaltungsprodukten des Eiweißes? Wo ist der Ort seiner Entstehung und wie haben wir uns letztere zu denken?

Auf diese Fragen wollen wir im folgenden eingehen, uns zunächst aber mit dem Harnstoff selbst näher bekannt machen.

Harnstoff CON_2H_4.

Darstellung des Harnstoffs aus Harn. Der Harn eines mit Fleisch gefütterten Hundes erstarrt nach dem Einengen zu einer Kristallmasse, die im wesentlichen aus Harnstoff besteht. Um den

---

[1]) M. Ehrenberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 145 (1887). M. Nencki-N. Sieber, Monatsh. f. Chem. 1889, S. 526. A. Krogh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 289 (1907).

letzteren zu gewinnen, extrahiert man die Masse mit Alkohol, filtriert von den ungelöst bleibenden Salzen und geringen Mengen anderer Stoffe ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol und zuletzt unter Anwendung von Knochenkohle aus Wasser um. Menschlichen Harn, der im Verhältnis zu den Salzen und anderen Stoffen weniger Harnstoff enthält, fällt man vor dem Eindampfen mit Bleiazetat aus, filtriert und entfernt das überschüssige Blei mit Schwefelwasserstoff.

Man kann auch den Harnstoff, anstatt ihn mit Alkohol zu extrahieren, aus dem zum Sirup eingeengten Harn nach gutem Kühlen durch konzentrierte Salpetersäure abscheiden. Es bildet sich ein

Fig. 23. Salpetersaurer Harnstoff.

Fig. 24. Oxalsaurer Harnstoff.

Niederschlag von salpetersaurem Harnstoff, der abgesaugt, mit wenig kalter Salpetersäure nachgewaschen und dann mit kohlensaurem Baryt zerlegt wird.

$$2\,CON_2H_4 \cdot HNO_3 + BaCO_3 = Ba(NO_3)_2 + 2\,CON_2H_4 + H_2O + CO_2.$$

Harnstoff und Baryumnitrat werden durch Alkohol getrennt[1]).

Der Harnstoff ist leicht löslich in Wasser, in Alkohol besonders beim Erwärmen, unlöslich in Äther und Chloroform. Aus Wasser kristallisiert er in langen quadratischen Säulen des tetragonalen Systems. Er schmilzt bei 132^0 und zersetzt sich beim weiteren Erhitzen unter Entwickelung von Ammoniak. Hierbei entsteht zuerst Biuret

$$2\,CON_2H_4 = NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 + NH_3$$

weiterhin Zyanursäure

$$3\,CON_2H_4 = (CONH)_3 + 3\,NH_3.$$

Die Bildung von Biuret kann man als Reaktion auf Harnstoff benutzen. Läßt man nämlich die Masse, nachdem man den Harnstoff in einem trockenen Reagensglas eine Zeitlang über der Flamme

---

[1]) Siehe auch F. Lippich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 160 (1906).

gelinde erhitzt hat, erkalten und versetzt sie mit verdünnter Natronlauge, so färbt sich diese alkalische Lösung bei Zusatz von sehr verdünnter Kupfersulfatlösung purpurrot („Biuretprobe“).

Zum Nachweis von Harnstoff kann man weiter seine Verbindungen mit Salpetersäure und Oxalsäurelösung benutzen. Versetzt man konzentrierte wässerige Lösungen des Harnstoffs mit diesen Säuren, so erhält man Niederschläge, die durch charakteristische Kristallformen (Fig. 23 und 24) ausgezeichnet sind. Der salpetersaure Harnstoff bildet sechsseitige Tafeln oder Säulen des rhombischen Systems, der oxalsaure Harnstoff monokline Tafeln.

Bei Zusatz von Merkurinitrat entstehen in Harnstofflösungen weiße Niederschläge, welche wechselnde Mengen von Harnstoff, Merkurinitrat und Quecksilberoxyd enthalten.

M. Nencki empfahl zum Nachweis von Harnstoff das Nitrobenzylidendiureid[1]), welches entsteht, wenn man Harnstoff in alkoholischer Lösung mit o-Nitrobenzaldehyd verdunstet.

Der Harnstoff geht beim Erhitzen der wässerigen Lösung, schneller, wenn diese Säuren oder Alkalien enthält, unter Aufnahme von Wasser in kohlensaures Ammoniak über.

$$\begin{matrix} & NH_2 & & & & OH \cdot NH_3 \\ CO & & + & H_2O & = & CO \\ & NH_2 & & H_2O & & OH \cdot NH_3 \end{matrix}$$

Die gleiche Umwandlung erfährt der Harnstoff im Harn durch gewisse Bakterienarten, die aus der Luft hineingelangen und sich in ihm mit Leichtigkeit entwickeln und schnell vermehren. Diese Bakterien bilden ein Enzym[2]), das den Harnstoff in kohlensaures Ammoniak verwandelt („Harnstofferment“). Ähnlich dem Invertin der Hefe verbreitet es sich nicht in die umgebende Flüssigkeit. Es kann den Bakterien aber, nachdem sie durch Alkohol abgetötet worden sind, mit Wasser entzogen werden.

Durch salpetrige Säure, sowie durch unterbromigsaures Natrium wird der Harnstoff unter Bildung von Kohlensäure, Stickstoff und Wasser vollkommen zersetzt.

$$CON_2H_4 + 3\,NaBrO = 3\,NaBr + CO_2 + 2\,H_2O + N_2.$$

Zur Bestimmung des Harnstoffs gibt es eine Reihe von Methoden, die dann von Wert sind, wenn es darauf ankommt, den Harnstoff neben anderen stickstoffhaltigen Substanzen — im Harn oder in Organextrakten — zu bestimmen.

Die älteste Methode der Harnstoffbestimmung ist die Titrierung des Harnstoffs mittelst Merkurinitrat nach Liebig. Auf den Harn in der von Pflüger empfohlenen Ausführung angewendet, gibt sie für den Harnstoff zu hohe Werte, da durch das Merkurinitrat außer Harnstoff noch andere stickstoffhaltige Verbindungen gefällt werden.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. **36**, 395 (1895). E. Lüdy, Monatsh. f. Chem. 1889, S. 295.

[2]) Musculus, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 214 (1876) P. Miquel, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences, **111**, S. 397.

Pflüger-B. Schöndorff[1]) fällen die Hauptmenge der stickstoffhaltigen Substanzen, die neben Harnstoff im Harn enthalten sind, mit Phosphorwolframsäure. Das Filtrat des durch Phosphorwolframsäure erzeugten Niederschlages wird mit Kalkhydrat alkalisiert und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Im Filtrat dieses Niederschlages ist im wesentlichen nur Harnstoff enthalten. Er wird durch Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150° oder nach Folin[2]) durch Erhitzen mit Magnesiumchlorid und konzentrierter Salzsäure in Ammoniak übergeführt und dieses nach Kjeldahl (S. 12) bestimmt. (Kontrolle durch die Methode von Bunsen).

Das Verfahren von K. A. H. Mörner-J. Sjöqvist[3]) beruht darauf, daß die stickstoffhaltigen Substanzen, die neben dem Harnstoff enthalten sind, aus einer wässerigen barythaltigen Lösung durch ein Gemisch von 2 Tl. Alkohol und 1 Tl. Äther vollkommen gefällt werden, während der Harnstoff in Lösung bleibt. Verdunstet man den Alkoholäther nach Zusatz von MgO bei niedriger Temperatur, so kann der Harnstoffgehalt des Rückstandes durch Überführung in Ammoniak nach Pflüger oder Folin oder auf Grund einer Kjeldahlbestimmung ermittelt werden.

Im Verfahren von Knop-Hüfner[4]) wird die Menge des Stickstoffs gemessen, der bei Zersetzung des Harnstoffs mittelst unterbromigsaurem Natrium entsteht.

Diesen Methoden haften zum Teil recht bedeutende Fehler an, die sich besonders bei der Bestimmung kleiner Mengen von Harnstoff in Organextrakten geltend machen. In diesen Fällen bewährte sich die Methode von W. v. Schröder-R. Gottlieb[5]). Der Harnstoff wird aus alkoholisch-ätherischer Lösung durch Oxalsäure gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in entsprechender Weise getrocknet und mit Alkohol und wasserfreiem Äther gewaschen. Er wird dann in Wasser gelöst; in der Lösung wird die Oxalsäure durch Titration mit Barytwasser bestimmt. Bevor man die Fällung vornimmt, isoliert man den Harnstoff möglichst mit Merkurinitrat nach W. v. Schröder.

Synthese des Harnstoffs. Der Harnstoff läßt sich synthetisch darstellen durch Erwärmen einer wässerigen Lösung von zyansaurem Ammoniak oder durch Einwirkung von Ammoniak auf Kohlensäure bezw. deren Derivate.

Die Darstellung des Harnstoffs nach der ersteren Methode war bekanntlich die erste Synthese eines von Organismen gebildeten Stoffes. Mit ihr legte Wöhler im Jahre 1828 den Grundstein zu dem jetzt so gewaltigen Gebäude der organischen Chemie.

Das Ausgangsmaterial für die Synthese bildet das Zyankalium, das in der Technik durch Erhitzen von Ferrozyankalium unter Luftabschluß gewonnen wird,

$$K_4Fe(CN)_6 = 4KCN + FeC_2 + 2N,$$

aber auch synthetisch durch Überleiten von Stickstoff über ein glühendes Gemenge von Kohle und Pottasche gewonnen werden kann.

---

[1]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 1 (1896). F. Lippich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 160 (1906).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 504 (1901), **36**, 333 (1902).

[3]) Skand. Arch. **2**, 438 (1891). Al. Braunstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 381 (1900). Eyvindt Bödtker **17**, 140 (1892). Salaskin-J. Zaleski **28**, 73 (1899).

[4]) W. Camerer, Zeitschr. f. Biol. **15**, 364 (1882), **29**, 239.

[5]) Arch. f. experim. Pathol. **42**, 242 (1899).

Durch Oxydation (Schmelzen mit Mennige Pb_3O_4) geht Zyankalium in zyansaures Kalium über,

$$\underset{\text{Zyankalium}}{K \cdot C \vdots N} + O = \underset{\text{zyansaures Kalium}}{K \cdot N : C : O}$$

Erwärmt man das zyansaure Kalium in wässeriger Lösung mit schwefelsaurem Ammoniak, so entsteht zyansaures Ammoniak, das sich durch Umlagerung seiner Atome in Harnstoff verwandelt.

$$\underset{\text{zyansaures Kalium}}{2\,CONK} + (NH_4)_2SO_4 = \underset{\text{zyansaures Ammoniak}}{2\,CONNH_4} + K_2SO_4$$

$$\underset{\text{zyansaures Ammoniak}}{CON \cdot NH_4} = \underset{\text{Harnstoff}}{CO(NH_2)_2}$$

Von den Methoden, die auf die Kohlensäure zurückgehen, seien erwähnt die Bildung von Harnstoff aus Kohlenoxychlorid (Phosgengas) und Ammoniak,

$$\underset{\text{Phosgengas}}{\begin{matrix} & Cl \\ CO & \\ & Cl \end{matrix}} + \begin{matrix} HNH_2 \\ \\ HNH_2 \end{matrix} = \underset{\text{Harnstoff}}{\begin{matrix} & NH_2 \\ CO & \\ & NH_2 \end{matrix}} + 2\,HCl$$

ferner die Bildung von Harnstoff durch Erhitzen von karbaminsaurem Ammoniak im geschlossenen Rohr auf 130—140° C.

$$CO_2 + 2\,NH_3 = \begin{matrix} & NH_2 \\ CO & \\ & OONH_4 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} & NH_2 \\ CO & \\ & NH_2 \end{matrix} + H_2O$$

Nach diesen Reaktionen ist der Harnstoff das Diamid der Kohlensäure oder das Amid der Karbaminsäure.

Bildung des Harnstoffs im Tierkörper.

Wenn uns die Synthese zeigt, daß Harnstoff in so einfacher Weise aus zyansaurem Ammoniak, sowie aus karbaminsaurem Ammoniak entsteht, so kann man fragen, ob sich der Harnstoff auch im tierischen Organismus nach einer der beiden Methoden bildet [1]).

Die Entstehung von Zyanwasserstoff im Stoffwechsel der lebenden Zellen ist in Anbetracht seiner hohen Giftigkeit von vornherein sehr unwahrscheinlich. Wir haben zu einer derartigen Annahme auch gar keine Veranlassung. Eine Abspaltung von Zyansäure aus Eiweiß ist bisher nicht nachgewiesen. In dem Organ, in welchem der Harnstoff vorwiegend gebildet wird, in der Leber, finden sich auch nicht Spuren von Zyansäure. Das könnte man ja dadurch erklären, daß die gebildete Zyansäure, wie dies tatsächlich der Fall ist, nur wenig beständig ist. Aber entstünde im Organismus aus

[1]) E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 1191. F. Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. 1879, S. 808.

zyansaurem Ammoniak Harnstoff, so dürfte man erwarten, daß die Vergiftungserscheinungen, die nach Zufuhr größerer Ammoniakmengen eintreten, bei gleichzeitiger Darreichung von zyansaurem Natrium ausblieben. Das ist aber nicht der Fall. Das zyansaure Natrium zerfällt bald unter Bildung von kohlensaurem und karbaminsaurem Ammoniak (s. auch d. flgd. Kapitel).

Die Bildung von Ammoniak im Stoffwechsel ist dagegen von vornherein sehr wahrscheinlich. Ammoniak entsteht aus Eiweiß bei der Spaltung durch Säuren (s. S. 297) und Enzyme. Es entsteht, wenn man Fibrin oder Serumalbumin mit dem Extrakt der Pankreasdrüse verdaut[1]) oder die Extrakte verschiedener Organe unter Zusatz eines Antiseptikums in der Wärme stehen läßt[2]). Hierbei wird es vielleicht zum Teil aus dem Eiweiß unmittelbar abgespalten, kann aber auch durch Fermente (Aminasen, Amidasen, s. o.) aus seinen Spaltungsprodukten sich bilden. Auch aus Aminopurinen wird durch Aminasen Ammoniak gebildet (Kap. 39).

Unmittelbar beweist uns seine Entstehung im Stoffwechsel der Ammoniakgehalt des Harns und der Organe.

Der frische, unzersetzte Harn enthält an Ammoniak beim Erwachsenen 2—5%, beim Kind 7,8—9,6% vom Gesamtstickstoff. Seine Menge nimmt beim Fleischfresser und auch beim Pflanzenfresser zu nach Darreichung von Mineralsäuren[3]). Der Fleischfresser vermag durch die Mengen Ammoniak, die er bildet, seinen Alkalibestand bis zu einem gewissen Grade vor der Wirkung der Säuren, die ihm von außen zugeführt werden oder in seinem Stoffwechsel entstehen, zu schützen. Auch Vögeln, deren Blut verhältnismäßig reich an Ammoniaksalzen ist, läßt sich durch Säurezufuhr Ammoniak entziehen. Der Pflanzenfresser hingegen verfügt nur über geringe Mengen von Ammoniak und geht nach Einfuhr von Mineralsäuren oder Stoffen, welche, wie das Taurin (Kap. 28) im Organismus zu Mineralsäuren oxydiert werden, an den Folgen der Alkalientziehung sehr bald zugrunde. Bei diesem Unterschied handelt es sich aber weniger um wesentliche Verschiedenheiten im Ablauf der Stoffwechselvorgänge als um Wirkungen, die mit den verschiedenen Mengen des gebildeten Ammoniaks zusammenhängen.

Auch beim Menschen[4]) werden Mineralsäuren, die von außen eingeführt werden, durch Ammoniak neutralisiert. Bei ihm steigt auch die Ausscheidung von Ammoniak, wenn organische Säuren[5]) in

---

[1]) Hirschler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 306 (1886). Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. **24**, 261 (1888).

[2]) Junichi Mochizuki, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 44 (1902). M. Jakoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 149 (1900).

[3]) E. Salkowski, Virchows Archiv **58**, 1 (1873). E. Salkowski-J. Munk, **71**, 500 (1877). Walter, Arch. f. experim. Pathol. **7**, 148 (1877). Gaethgens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 36 (1880). A. Auerbach, Virchows Arch. **98**, 512 (1884). S. Jolin, Skand. Arch. f. Physiol. **1**.

[4]) Coranda, Arch. f. experim. Pathol. Bd. **12** 76 (1880).

[5]) E. Hallervorden, Arch. f. experim. Pathol. **12**, 237 (1880). E. Stadelmann, ebenda **17**, 419 (1883). H. Winterberg und E. Münzer, Arch. f. experim. Pathol. **33**, 164 (1894).

großer Menge, wie besonders beim Diabetiker im Stoffwechsel entstehen, oder wenn ihm durch Bildung organischer Säuren im Darm[1]) oder Diarrhöen Alkalien entzogen werden.

Führt man den Tieren mit der Nahrung Alkalien zu, so nimmt die Ausscheidung von Ammoniak ab. Bei Eingabe von Kalk erscheint sowohl im Harn des Fleisch-[2]) wie des Pflanzenfressers und des Menschen Karbaminsäure.

Bestimmung des Ammoniaks im Harn. Sie beruht darauf, daß das Ammoniak durch Kalkmilch aus seinen Verbindungen ausgetrieben wird, ohne daß gleichzeitig der Harnstoff unter Bildung von Ammoniak zersetzt wird. Sie geschieht nach Neubauer und Schlösing[3]) in folgender Weise:

Auf eine mattgeschliffene Glasplatte (s. Fig. 25) setzt man eine Kristallisationsschale von 10—15 cm Durchmesser, auf diese legt man ein aus einem Glasstabe gebogenes Dreieck und stellt auf dieses eine zweite kleinere Schale, welche 20 ccm Einviertel-Normalschwefelsäure enthält. Man bringt nun in die untere, größere Schale 20 ccm filtrierten Harn, fügt aus einem kleinen Meßzylinder 20 ccm Kalkmilch hinzu und bedeckt schnell mit einer Glasglocke. Nach 48 Stunden wird die Glocke geöffnet und die Schwefelsäure in dem Schälchen nach Zusatz von etwas Lackmoidlösung mit Viertelnormalnatronlauge titriert.

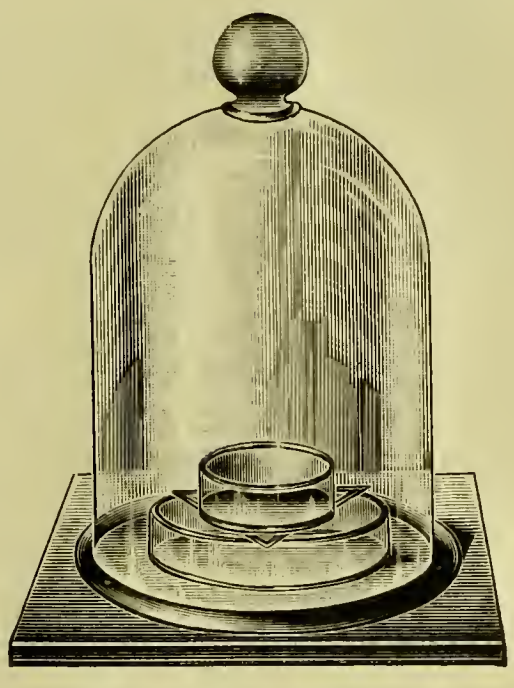


Fig. 25. Apparat zur Bestimmung von Ammoniak.

Es lassen sich ferner nach einer von Nencki und J. Zaleski[4]) ausgearbeiteten Methode kleine Mengen von Ammoniak in den verschiedenen Organen nachweisen und bestimmen: Eine abgewogene Menge der Organe wird im Vakuum mit MgO destilliert und das entweichende Ammoniak in einer bestimmten Menge titrierter Schwefelsäure aufgefangen. Durch Zurücktitrieren mit Natronlauge wird die Menge des von der Schwefelsäure gebundenen Ammoniaks ermittelt.

---

[1]) F. Steinitz, Centralbl. f. innere Med. 1904, Nr. 3.

[2]) John J. Abel und A. Muirhead, Arch. f. experim. Pathol. **31**, 15 (1893).

[3]) Siehe auch A. Durig, Biochem. Zeitschrift **4**, 69 (1907).

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 202 (1901). Erich Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 300 (1906).

Die Bestimmungen ergaben die folgenden Werte[1]):

Milligramm Ammoniak in 100 g Blut bezw. frischem Organ vom Hunde.

	Hunger	Verdauung		Hunger	Verdauung
Arteria cruralis . . .	0,42	0,41	Magenschleimhaut . .	29,09	36,49
Vena portae	1,29	1,85	Darmschleimhaut . .	18,72	32,42
Vena pancreatica duod.		0,70	Leber	17,51	23,27
Vena mesenterica sup. .	0,95		Pankreas	21,20	22,09
Vena iliaca comm. . .	0,80		Milz	19,45	14,58
			Mageninhalt		19,76
Muskel	14,36	12,94	Darminhalt		26,44
Gehirn	11,19	11,95			
Nieren	15,07	14,79			

Sie zeigen, daß Muskel, Gehirn und Nieren unabhängig von der Nahrungsaufnahme stets eine gewisse, wenn auch sehr kleine Menge von Ammoniak enthalten, ebenso das arterielle und venöse Blut. Wir sehen weiter, daß das Blut der Pfortader reicher an Ammoniak ist als das der Arterien. Die großen Drüsen, deren Blut die Pfortader aufnimmt, scheinen mehr Ammoniak zu bilden als die Muskeln. Besonders reich an Ammoniak erscheint die Schleimhaut des Magens und des Darms. In ihr nimmt während der Verdauung die Menge des Ammoniaks zu.

Der Unterschied zwischen dem Blut der Pfortader und dem der Arterien zeigt, daß Ammoniak in der Leber verschwindet. Im Vergleich zu den Harnstoffmengen, die im Laufe eines Tages ausgeschieden werden, wird manchem die absolute Differenz von 1—1,5 mg Ammoniak vielleicht klein erscheinen. Berücksichtigt man aber die Geschwindigkeit des Blutstroms, so ist sie doch hinreichend groß für die Annahme, daß aus dem in der Leber verschwindenden Ammoniak der im Harn ausgeschiedene Harnstoff entsteht.

Diese Annahme kann man weiter begründen mit dem Hinweis auf die Tatsache, daß der Stickstoff von kohlensaurem Ammoniak sowie von Ammoniaksalzen[2]) organischer Säuren, wenn sie vom Darm aus oder in entsprechend kleinen Mengen in die Blutbahn eingeführt werden, sowohl beim Menschen wie beim Tier als Harnstoff ausgeschieden wird. In keinem der Organe ändert sich hierbei der Ammoniakgehalt.

---

[1]) W. Horodynski, S. Salaskin und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 246 (1902).

[2]) Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **10**, 263 (1874). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 1 (1877). O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **8**, 1 (1878). Hallervorden ebenda **10**. Coranda ebenda **12**. E. Ponlsson ebenda **29**, 244 (1892). Pio Marfori ebenda **33**, 71 (1894). K. Kowalewsky-M. Markewicz, Biochem. Zeitschrift **4**, 196 (1907).

Ein besonderes Verhalten zeigt in diesen Versuchen der Salmiak[1]). Während er im Organismus des Kaninchens stets in Harnstoff übergeht, wird er beim Hunde in manchen Fällen gar nicht, in anderen nur zum kleinen Teil, unter Umständen aber auch in größerer Menge in Harnstoff verwandelt. Offenbar ist hier der Alkaleszenzgrad der Körperflüssigkeiten von Einfluß. In dem sozusagen stärker sauer reagierenden Organismus des Hundes bilden sich bei Fleischfütterung vorwiegend Ammoniumionen, im alkalischen Organismus der Kaninchen wird der Salmiak in höherem Maße hydrolytisch gespalten. NH_4OH bezw. NH_3 sind die Gruppen, aus denen der Harnstoff entsteht[2]). Hiermit stimmt die Erfahrung überein, daß man durch Einführung von Alkalien die Ammoniakausscheidung auch beim Fleischfresser zurückdrängen kann[3]).

Als Ort, wo die Bildung des Harnstoffs erfolgt, wurde schon frühzeitig die Leber in Betracht gezogen. In den Nieren entsteht der Harnstoff nicht; denn wenn man sie aus dem Körper entfernt, wird Harnstoff weiter gebildet, er häuft sich im Blute an, weil das Organ zu seiner Ausscheidung fehlt[4]). Die Menge des Ammoniaks steigt hierbei nicht; sie steigt auch nicht, wenn man nach der Nierenexstirpation karbaminsaures Ammoniak einspritzt, vielmehr nimmt hier der Harnstoffgehalt noch vielmehr zu als nach alleiniger Ausschaltung der Nieren. In den Muskeln läßt sich auch bei der sorgfältigsten Untersuchung kein Harnstoff nachweisen. Dies spricht aber nicht dagegen, daß im Muskel Harnstoff gebildet wird. Denn der Harnstoff könnte in dem Maße, als er entsteht, in den Blutstrom übertreten, um den Nieren zugeführt zu werden. Aus letzterem Grunde kann man auch nicht erwarten, durch Bestimmung des Harnstoffs in den Organen einen Aufschluß über den Ort der Harnstoffbildung zu gewinnen.

Wenn, wie erwähnt, der Unterschied im Ammoniakgehalt der Pfortader und der Arterien auf die Leber als das Organ der Harnstoffbildung hinweist, so müßte diesem Unterschied im Ammoniakgehalt ein umgekehrter des Harnstoffs entsprechen. Bei dem Versuch zum Nachweis eines solchen[5]) stößt man aber auf die Schwierigkeit, daß die Methoden zur Bestimmung des Harnstoffs nicht so fein und sicher sind, wie es die Ammoniakbestimmung nach Nencki ist.

Die Angaben über den Harnstoffgehalt der Organe sind daher auch widersprechend und unsicher.

---

[1]) v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **10**, 263 (1874). E. Salkowski und J. Munk, Virchows Archiv **71**, 504, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 1 (1877).

[2]) Vgl. Th. Rumpf und G. Kleine, Zeitschr. f. Biol. **34**, 65 (1896). Hallervorden, Arch. f. experim. Pathol. **10**.

[3]) E. Salkowski und J. Munk, Virchows Archiv **71**, 500 (1877).

[4]) W. Salomon, Virchows Archiv **97**, 149 (1884).

[5]) M. Nencki, J. P. Pawlow und J. Zaleski, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 26 (1896).

Nach Bestimmungen von Schöndorff[1]) ist der Harnstoffgehalt des Blutes und der Organe vom Hunde der folgende

Blut	0,1157 %	Herz	0,1734 %
Muskel	0,0884 %	Milz	0,1215 %
Leber	0,1115 %	Pankreas	0,1189 %
Niere	0,6695 %	Gehirn	0,128 %

Nur die Niere, in welcher sich als Ausscheidungsorgan vielleicht Harnstoff ansammelt oder noch Reste von Harn enthalten sind, zeigt einen wesentlich größeren Reichtum an „Harnstoff“ als die übrigen Organe, bei denen die Unterschiede innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegen, im besonderen ist der Harnstoffgehalt der Leber nicht höher als der des Blutes.

Schöndorffs Zahlen für den Harnstoff sind anscheinend viel zu hoch. Nur dem zehnten Teil von ihnen entsprechen die Zahlen, welche R. Gottlieb[2]) fand. Es enthielten

Blut	Leber			Blut	Leber
im Hunger:				Fleischfütterung	
0,012	0,008	nach 4 Stunden		0,028	0,018
0,011					
		3	„	0,033	0,0044
0,0150	0,0085			0,033	
0,0159	0,0099				
		5	„	0,041	0,020
0,0196	0,007			0,045	
0,0198					
		4	„	0,056	0,014
				0,054	

Hier sind die Harnstoffzahlen für die Leber kleiner als für das Blut. Nur Kaufmann gibt an, daß der Harnstoffgehalt größer als der des Blutes und anderer Organe ist[3]).

Nach M. Nencki[4]) ist auch der Harnstoffgehalt von Pfortader- und Lebervenenblut annähernd gleich.

Durch Bestimmung des Harnstoffs hat sich also bisher kein Anhaltspunkt dafür ergeben, welches Organ den Harnstoff bildet. Eine sichere Entscheidung der Frage, ob die Leber das Organ der Harnstoffbildung ist, ließe sich erbringen, wenn es gelänge, Tieren die Leber herauszunehmen[5]) und sie ohne Leber eine hinreichend lange Zeit am Leben zu erhalten. Bildete dann die Leber den Harnstoff, so müßte die Ausscheidung des Harnstoffs nach der Leberexstirpation schnell abnehmen und im Harn sowohl das im Körper gebildete, wie das etwa von außen eingeführte Ammoniak erscheinen. Bei

---

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **74**, 307 (1899).
2) Arch. f. experim. Pathol. **42**, 238 (1899). S. auch S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 147 (1898).
3) Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **118**, 992 (1894).
4) Arch. f. experim. Pathol. **37**, 26 (1896).
5) M. Nencki und J. P. Pawlow, Arch. f. experim. Pathol. **38**, 215 (1897). S. Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 519 (1900). Viktor Lieblein, Arch. f. experim. Pathol. **33**, 318 (1894).

den Säugetieren stößt die vollkommene Ausschaltung der Leber auf Schwierigkeiten, die wir hier nicht näher erörtern wollen. Hunde überleben die Operation höchstens 13 Stunden. Während dieser Zeit sinkt auch tatsächlich der Harnstoffgehalt des Harns und steigt der Ammoniakgehalt allmählich an. Aber es steigt gleichzeitig auch die Säuremenge im Harn. Man ist deshalb nicht gezwungen, das Anwachsen des Ammoniaks auf den Fortfall der Harnstoffbildung in der Leber zu beziehen, sondern kann sagen: Durch die Säurebildung wird das Ammoniak, ähnlich wie nach Eingabe größerer Mengen von Mineralsäuren vor der Umwandlung in Harnstoff, die auch in anderen Organen als der Leber vor sich gehen könnte, geschützt.

Günstiger für die Beurteilung der harnstoffbildenden Funktion der Leber liegen die Verhältnisse bei der Eckschen Fistel[1]). Hier wird die Leber in der Weise ausgeschaltet, daß das Blut, welches für gewöhnlich mit der Pfortader zur Leber gelangt, durch eine künstlich geschaffene Verbindung in die untere Hohlvene, also an der Leber vorbei geleitet wird. Nur durch die verhältnismäßig kleine Leberarterie kann Blut, nachdem es durch den Lungenkreislauf gegangen ist, in die Leber eintreten. Bei einem solchen Hunde machen sich, wenn er mit einer eiweißarmen Kost ernährt wird, keine Störungen des Stoffwechsels geltend, im besonderen ist der Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe derselbe wie für gewöhnlich. Erhält er aber reichliche Mengen Fleisch zu fressen, so steigt der Ammoniakgehalt des Blutes und des Harns. Eine vermehrte Bildung von Säuren tritt in diesem Falle nicht ein. Das Ammoniak, das aus dem gefütterten Fleisch sich gebildet hat, häuft sich im Blute an und wird durch die Nieren ausgeschieden, weil es nicht in genügender Menge zum harnstoffbildenden Organ — zur Leber — gelangen kann. So operierte Hunde sind auch nicht mehr in gleicher Weise wie gesunde Hunde imstande, von außen eingeführte Ammoniaksalze in Harnstoff umzuwandeln, ja auch nach Eingabe von Aminosäuren — Glykokoll — findet eine Anhäufung von Ammoniak im Blute statt. Diese Ammoniakanhäufung kann nach Fleischfütterung eine so bedeutende werden, daß das Tier unter charakteristischen Erscheinungen zugrunde geht.

Wir haben also eine ganze Reihe am lebenden Tiere gewonnener Tatsachen, welche uns beweisen, daß im Stoffwechsel Ammoniak aus Eiweiß entsteht, daß sich aus ihm Harnstoff bildet, daß die Leber das Organ ist, in dem diese Umwandlung in einem für den Organismus sehr bedeutungsvollen Umfange erfolgt. Daß aber Harnstoff nur in der Leber entsteht, soll hiermit nicht gesagt sein. Auch andere Organe besitzen vielleicht die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden[2]). Es ist immerhin auffallend, daß auch nach der Zerstörung der Leber der Harnstoffgehalt des Blutes nicht sinkt und der Harnstoffgehalt des Harns nur allmählich abnimmt, wenngleich

---

[1]) M. Hahn, V. Massen, M. Nencki u. J. Pawlow, Arch. d. l'Inst. d. St. Petersb. I. p. 401. M. Nencki, J. Pawlow und J. Zaleski, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 26 (1896). **38**, 215 (1897).

[2]) Kaufmann a. a. O., Ref. Centralbl. f. Physiol. 8 (1894), 434.

man dies vielleicht auch auf eine Schädigung, welche die Nieren durch die Folgen der Operation erlitten haben, zurückführen könnte[1]).

Auch die tote Leber besitzt noch die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden. Leitet man durch sie Blut, dem man kohlensaures oder ameisensaures Ammoniak, Glykokoll, Leuzin oder Asparaginsäure zugesetzt hat, so nimmt der Harnstoff des Blutes zu[2]). Hierbei handelt es sich, wie Kontrollversuche zeigen, nicht etwa um eine Ausspülung von Harnstoff, der schon im Augenblick des Todes in der Leber enthalten war. Dies ist um so weniger anzunehmen, als, wie wir sahen, der Harnstoffgehalt der Leber im Leben niemals größer als der des Blutes selbst ist. Auch die Bildung von Harnstoff, die etwa unabhängig von dem dem Blute zugesetzten Stoffe in der Leber während der Durchblutung erfolgte, beeinflußt das Ergebnis der Durchströmungsversuche nicht. Man könnte an die Wirkung der Arginase denken. In Extrakten der Leber kann sich durch die Wirkung der Arginase aus Arginin Harnstoff bilden[3]). Eine solche Bildung findet bei den Durchblutungsversuchen anscheinend nicht statt, oder ist im Vergleich zu den Mengen Harnstoff, welche sich aus den dem Blute zugesetzten Substanzen bilden, verschwindend gering.

Nachdem somit festgestellt ist, daß Harnstoff aus Ammoniak in der Leber und vielleicht auch in anderen Organen entsteht, handelt es sich nun weiter darum, zu untersuchen, wie der Harnstoff aus dem Ammoniak sich bildet.

Hier stehen sich zwei Ansichten gegenüber: die von O. Schmiedeberg vertretene „Anhydridhypothese“[4]) und die „Oxydationshypothese“ von Hofmeister.

Nach Schmiedeberg entsteht der Harnstoff aus karbaminsaurem bezw. kohlensaurem Ammoniak durch Austritt von Wasser.

Die Voraussetzung dieser Hypothese, daß beim Stoffwechsel diese beiden Ammoniaksalze entstehen, kann man ohne weiteres als richtig anerkennen. Die Beweise für die Entstehung von Ammoniak haben wir oben kennen gelernt. Wo Ammoniak entsteht, trifft es aber auch auf Kohlensäure, und da wird es, wie Pierre Nolf[5]) wahrscheinlich gemacht hat, bei gleicher Temperatur nur von dem jeweiligen Verhältnis der Menge von Kohlensäure und Ammoniak abhängen, ob mehr oder weniger karbaminsaures oder kohlensaures

---

[1]) Vgl. W. von Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 576 (1890).

[2]) W. von Schröder, Arch. f. experim. Pathol. **15**, 364 (1882). S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 128 (1898).

[3]) Vgl. Ch. Richet, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **118**, 1125 (1894). R. Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 23. Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 60 (1898). C. Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 512 (1898).

[4]) Vgl. Knieriem a. a. O.

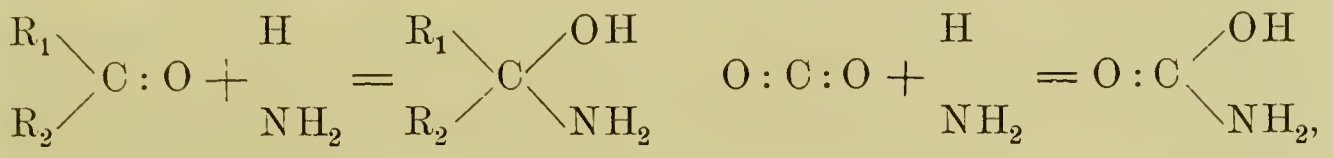
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 505 (1897). J. S. Macleod-H. D. Haskins, The Journ. of Biolog. chemistry. **1**, 319.

Ammoniak in der betreffenden Flüssigkeit, im Organismus also Lymphe oder Blutplasma, vorhanden ist.

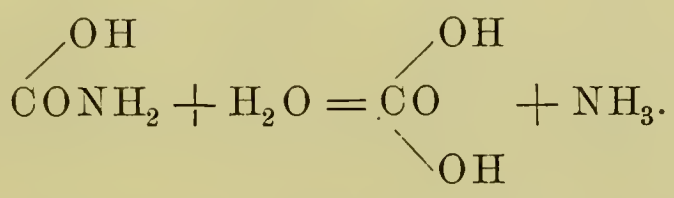
$$CO_2 + H_2O + 2NH_3 = NH_2 \cdot CO \cdot (ONH_4)$$
$$CO_2 + 2H_2O + 2NH_3 = (NH_4O) \cdot CO \cdot (ONH_4).$$

Überdies hat Drechsel in mehr oder weniger einwandfreier Weise die Anwesenheit von Karbaminsäure im Blut und ihren Übergang in den Harn nachgewiesen [1]).

Die Bildung von karbaminsaurem Ammoniak aus Kohlensäure und Ammoniak läßt sich vergleichen mit der Anlagerung von Ammoniak an die Karbonylgruppe der Aldehyde und Ketone,



die Bildung von kohlensaurem Ammoniak aus karbaminsaurem Ammoniak als Verseifung eines Säureamids der Kohlensäure,



Die letztere Reaktion ist nach den Beobachtungen von P. Nolf umkehrbar.

Die einzige Frage ist also, wie sich der Harnstoff aus Karbaminsäure bildet.

Drechsel stellte sich diesen Vorgang als eine abwechselnde Oxydation und Reduktion vor:

$$H_2N \cdot CO \cdot ONH_4 + O = H_2N \cdot OC \cdot ONH_2 + H_2O$$
$$H_2N \cdot CO \cdot ONH_2 + H_2 = H_2N \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O.$$

Er glaubte auch diese Reaktion ausgeführt zu haben, indem er Wechselströme durch eine wässerige Lösung von karbaminsaurem Ammoniak hindurchgehen ließ. Es sollte sich hierbei unter dem Einfluß des elektrischen Stromes Harnstoff bilden. Setzen wir selbst die Richtigkeit der Beobachtung voraus, so ist es wenig wahrscheinlich, daß sich die Bildung des Harnstoffs in ähnlicher Weise im Stoffwechsel abspielen könnte.

Vielleicht darf man aber die Bildung von Harnstoff aus karbaminsaurem Ammoniak als eine Reaktion von Karbaminsäure mit Ammoniak auffassen,

$$NH_2 \cdot CO \cdot OH + HNH_2 = NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O,$$

als eine Anhydridbildung, ähnlich der Bildung von Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll [2]).

---

[1]) Arch. f. Physiol. 1880, 550; 1891, 236. Arbeiten aus dem physiolog. Institut zu Leipzig 1875. John J. Abel - A. Muirhead, Arch. f. experim. Pathol. **31**, 15 (1893).

[2]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **5**, 890.

Den umgekehrten Vorgang, die Bildung von Karbaminsäure aus Harnstoff, kennt man als die Wirkung eines von gewissen Bakterien gebildeten Fermentes. Sie läßt sich vergleichen der Spaltung der Hippursäure, Polypeptide u. a. durch Enzyme:

$$-CONH- + H_2O = -COOH + NH_2-$$

$$C_6H_5 \cdot CONH \cdot CH_2COOH + H_2O = C_6H_5 \cdot COOH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$$

$$NH_2 \cdot CONH_2 + H_2O = NH_2 \cdot COOH + NH_3.$$

Es hat deswegen auch die fermentative Bildung von Harnstoff aus Karbaminsäure und Ammoniak eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich.

Völlig abweichend ist die von F. Hofmeister[1]) vertretene Anschauung über den Vorgang der Harnstoffbildung. Hofmeister faßt die Bildung des Harnstoffs als einen Oxydationsprozeß auf. Er beobachtete, daß aus gewissen stickstoffhaltigen wie auch stickstofffreien Substanzen Harnstoff entsteht, wenn sie in ammoniakalischer Lösung bei niederer Temperatur mit Permanganat oxydiert werden. Unter diesen Verhältnissen liefern Harnstoff sämtliche Amino- und Iminosäuren — auch die Eiweißstoffe selbst — sowie sämtliche Oxysäuren, Ketosäuren und Ketone, ferner Zyanwasserstoff, Rhodanwasserstoff, Formamid, Methylalkohol, Glykol, Pyrogallol, Azeton und Oxaminsäure[2]).

Ganz allgemein sind zur Harnstoffbildung befähigt Körper, welche die Gruppe $-CH(NH_2) \cdot COOH$ und $-CH(OH) \cdot COOH$ enthalten. Die Säureamidogruppe $-CONH_2$, die Nitrilgruppe $-CN$, die Alkoholgruppe $-CH_2(OH)$ bilden Harnstoff nur in den oben erwähnten einfachsten Kohlenstoffverbindungen. Methyl- und Karboxylgruppen, die an Kohlenstoff gebunden sind, liefern nicht den zur Harnstoffbildung erforderlichen Kohlenstoff.

Bei diesen Oxydationen entsteht neben Harnstoff auch Oxaminsäure oder Formamid[3]). Man könnte sich also vorstellen, daß die Bildung von Harnstoff bei jenen Oxydationen etwa nach folgender Gleichung vor sich geht.

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ CO \cdot COONa \\ NH_3 \end{array} + O = \begin{array}{l} \diagup NH_2 \\ CO \\ \diagdown NH_2 \end{array} + CO_3NaH$$

Es ist aber sehr unwahrscheinlich, daß im Organismus Oxaminsäure oder Formamid Vorstufen des Harnstoffs sind. Oxaminsäure wird beim Hunde nach subkutaner Injektion oder Aufnahme vom Darm aus zum großen Teil unverändert ausgeschieden. Nach Fütterung von Formamid steigt die Menge der Ameisensäure im Harn in derselben Weise, wie nach unmittelbarer Eingabe der Ameisen-

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. **37**, 426 (1896).
[2]) H. Eppinger, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 481 (1905).
[3]) J. F. Halsey, Zeitschr. f. chem. Physiol. **25**, 325.

säure selbst. Weiter wird auch Äthylformamid unverändert durch den Harn ausgeschieden. Es liefert keinen Äthylharnstoff, ebensowenig ließ sich dieser nach Fütterung von Äthyloxaminsäure nachweisen [1]).

Diese Versuche zeigen also nur, daß unter Bedingungen, wie sie bis zu einem gewissen Grade in ähnlicher Weise im Organismus vorhanden sind, der Harnstoff auch durch Oxydation und zwar aus sehr verschiedenen Verbindungen entstehen kann. Aber nicht bewiesen ist, daß er in dieser Weise auch wirklich entsteht.

Die Anhydridhypothese und die Oxydationshypothese Hofmeisters sind bis jetzt nur Hypothesen, von denen die erstere trotz der Kritik, welche Hofmeister an ihr geübt hat, eine gewisse innere Wahrscheinlichkeit für sich hat, während die andere sich auf die Analogie mit den erwähnten Tatsachen stützt. Sicher wissen wir nur, daß Harnstoff im Organismus aus Ammoniak und den stickstoffhaltigen Abbauprodukten des Eiweißes in der Leber entstehen kann.

Neben dieser synthetischen Bildung des Harnstoffs kommt noch die Bildung von Harnstoff durch Spaltung aus Eiweiß in Betracht, freilich nicht in dem Sinne, wie man es sich früher dachte, wo man annahm, daß bei der Zertrümmerung des Eiweißmoleküls Harnstoffmoleküle entständen, welche den größten Teil des Eiweißstickstoffes enthielten. Wir haben aber wiederholt erwähnt, daß wir mindestens ein Eiweißspaltungsprodukt kennen, das durch hydrolytische Spaltung aus dem Eiweiß entsteht und bei weiterer fermentativer Spaltung Harnstoff liefert: das Arginin. Die Menge Stickstoff, welche auf diese Weise direkt in Form von Harnstoff aus dem Eiweiß abgespalten wird, bildet nur einen, und, wenn die Bestimmungen zuverlässig sind, nicht unbeträchtlichen Teil, des Gesamtstickstoffs. Nach Tab. S. 296 entsteht aus dem Kasein eine Menge von Arginin, die 20 bezw. 10 % des Gesamtstickstoffs enthält, und von diesem geht bei der Spaltung des Arginins die Hälfte in Harnstoff über (s. oben S. 293).

Die Hauptmenge des Harnstoffs entsteht also im Organismus synthetisch, nur ein Teil kann sich durch weitere Spaltung aus den Zersetzungsprodukten des Eiweißes (Arginin) bilden.

---

[1]) W. Ebstein und A. Nicolaier, Virchows Arch. **148**, 366 (1897) Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 60 (1898).

27. Kapitel.

Uraminosäuren. Guanidin. Kreatin. Kreatinin.

Uraminosäuren.

Nach der Wöhlerschen Synthese entsteht, wie wir gesehen haben, Harnstoff beim Erwärmen von zyansaurem Ammoniak.

$$\underset{\text{Ammoniumzyanat}}{CON\cdot(NH_4)} = \underset{\text{Harnstoff}}{NH_2\cdot CO\cdot NH_2}$$

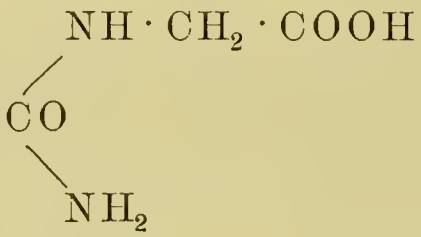
In ähnlicher Weise verläuft diese Reaktion, wenn man Zyansäure anstatt mit Ammoniak mit einem substituierten Ammoniak erwärmt. Verwendet man ein primäres Amin, d. h. ein Ammoniak, in welchem ein Wasserstoffatom durch einen Alkoholrest ersetzt ist, so entsteht ein alkylierter Harnstoff.

$$\underset{\text{Zyansäure}}{CONH} + \underset{\text{Methylamin}}{(NH_2)CH_3} = \underset{\text{Methylharnstoff}}{NH_2\cdot CO\cdot NH(CH_3)}$$

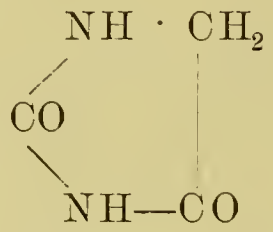
Nimmt man eine Aminosäure, so entsteht eine Uraminosäure, die Hydantoinsäure, ein „Monoureid“, d. h. ein Harnstoff, in welchem ein Wasserstoffatom durch ein Säureradikal ersetzt ist.

$$\underset{\substack{\text{Zyansaures}\\ \text{Kalium}}}{CONK} + \underset{\text{Glykokoll}}{(NH_2)CH_2\cdot COOH} = \underset{\substack{\text{Uraminoessigsaures}\\ \text{(Hydantoinsaures) Kalium}}}{NH_2\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot COOK}$$

Diese Monoureide verwandeln sich unter dem Einfluß von Säuren leicht in ihre „inneren Anhydride“.



Hydantoinsäure



Hydantoin

Auch mit Hilfe dieser Reaktionen versuchte man zu entscheiden, ob im Organismus beim Stoffwechsel Zyansäure aus Eiweiß entsteht (s. S. 329). Es war zu erwarten, daß wenn sich Zyansäure im

Stoffwechsel bildet, nach Fütterung von primären Aminbasen die entsprechend substituierten Harnstoffe durch die Nieren ausgeschieden würden. Es zeigte sich aber, daß Methyl-, Äthyl- und Amylamin[1]) im Organismus fast vollständig verschwinden.

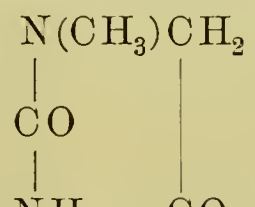
Aus dem Harn von Hunden konnte nach Einführung von kohlensaurem Äthylamin eine nur äußerst geringe Menge Äthylharnstoff dargestellt werden. Im Organismus des Kaninchens, nicht beim Hunde, schien sich nach Eingabe von Methylamin Methylharnstoff ebenfalls in geringer Menge zu bilden. Benzylamin, $(NH_2)CH_2 \cdot C_6H_5$, geht nicht in Benzylharnstoff über.

Ein kleiner Teil der Basen findet sich unverändert im Harn. Stellt man eine Probe des Harns, z. B. nach Eingabe von Methylamin mit Kalkmilch in den Schlösingschen Apparat (S. 331), so läßt sich in der Schwefelsäure die aufgenommene, primäre Aminbase mittelst der Isonitrilreaktion nachweisen.

Isonitrilreaktion. Primäre Aminbasen bilden beim Kochen mit Chloroform und Kalilauge Karbylamin, das an seinem äußerst starken, widerwärtigen Geruch leicht erkennbar ist.

$$\underset{\text{Methylamin}}{CH_3 \cdot NH_2} + \underset{\text{Chloroform}}{HCCl_3} + 3KOH = \underset{\text{Karbylamin.}}{CH_3 \cdot N \vdots C} + 3KCl + 3H_2O$$

In derselben Absicht untersuchte man auch, ob nach Eingabe von Aminosäuren Uraminosäuren ausgeschieden werden. Im allgemeinen werden die Aminosäuren, wie früher erwähnt, sofern sie nicht unverändert durch den Harn ausgeschieden werden, im Organismus unter Bildung von Harnstoff zersetzt. Eine Bildung von Uraminosäuren erfolgt nur in sehr beschränktem Umfange. Nach Fütterung von Sarkosin $NH(CH_3)CH_2COOH$ erscheint im Harn des Kaninchens nur ein kleiner Teil als Methylhydantoin



Methylhydantoin

und eine äußerst geringe Menge Methylharnstoff. Die Hauptmenge geht unverändert durch den Organismus hindurch[2]).

Tyrosin geht beim Kaninchen zum Teil in Tyrosinhydantoin, $C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(NHCONH_2) \cdot COOH$ über (s. Kap. 32), Taurin beim Hunde in Taurokarbaminsäure[2]) $HO_2S \cdot CH_2 \cdot CH_2(NHCONH_2)$ (s. S. 372).

Die Aminobenzoesäuren und Aminooxybenzoesäuren bilden ebenfalls Uraminosäuren (s. Kap. 34)[3]).

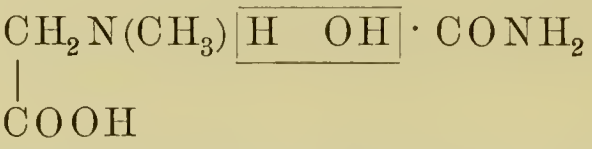
---

[1]) J. Schiffer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 237 (1880). O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **8**, 1 (1878). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 1 (1877).

[2]) J. Schiffer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 257 (1881), **7**, 479 (1882).

[3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 93 (1882). J. Pruszinski, Jahresber. f. Tierchem. **22**, 76 (1892).

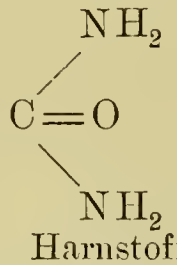
Auf eine Bildung von Zyansäure ist aber auch aus diesen Versuchen nicht zu schließen. Denn die Uraminosäuren lassen sich auch aus Harnstoff und Aminosäuren erhalten. Die Methylhydantoinsäure entsteht z. B. beim Schmelzen von Harnstoff und Sarkosin oder beim Kochen der wässerigen Lösung von Sarkosin mit Harnstoff und Barytwasser[1]). Die Reaktion tritt nicht ein, wenn man Harnstoff in einer Lösung von Natriumkarbonat bei Bruttemperatur auf Sarkosin (oder Glykokoll) einwirken läßt. Dies könnnte man so deuten, daß aus dem Harnstoff nur durch ein stärkeres Alkali karbaminsaures Ammoniak entsteht und die Karbaminsäure mit der Aminosäure unter Austritt von Wasser reagiert[2]), also einer Reaktion, wie wir sie schon bei der Bildung von Harnstoff aus karbaminsaurem Ammonik vermuteten.



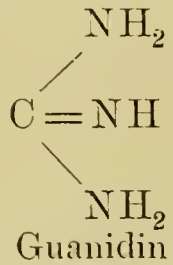
Es gelang jedoch Baumann nicht, die Bildung von Hydantoinsäure in einer Flüssigkeit nachzuweisen, in der Karbaminsäure und Glykokoll bei 40° in Gegenwart von Na_2CO_3 digeriert worden waren. Auch für diese Kondensation scheint eine gewisse stärkere Alkaleszenz bei Gegenwart einer entsprechenden Anzahl NH_3 und CO_2 Molekülen erforderlich zu sein. Diese Bedingungen sind im Organismus im allgemeinen nicht erfüllt und es würde sich so vielleicht erklären, warum sich nach Einführung von Aminosäuren im Körper keine Uraminosäuren in größerer Menge bilden.

Guanidin CH_5N_3.

Das **Guanidin** CH_5N_3 ist ein Körper, der in seinen Eigenschaften und seinem Verhalten eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Harnstoff zeigt:



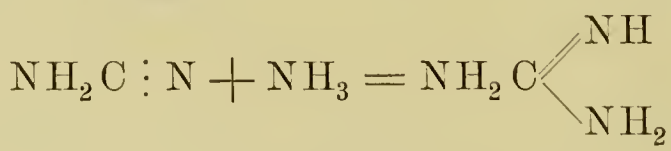
Harnstoff



Guanidin

Wie dieser enthält es zwei, an Kohlenstoff gebundene Aminogruppen; die beiden anderen Valenzen des Kohlenstoffs sind durch eine zweiwertige Imidgruppe gesättigt.

Das Guanidin entsteht beim Erhitzen einer alkoholischen Lösung von Zyanamid mit Salmiak:

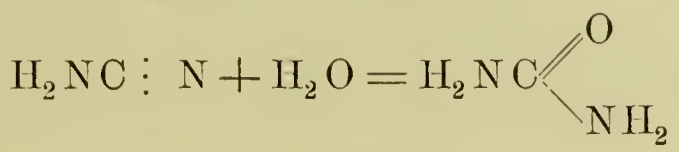


---

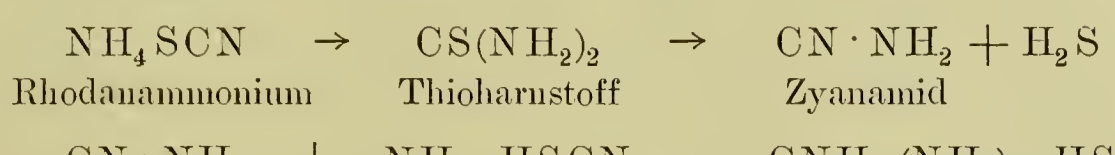
[1]) H. Huppert, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 1278. E. Baumann und F. Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 34. E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 237.

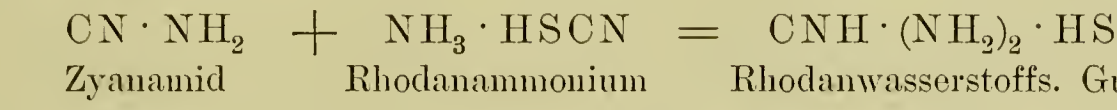
[2]) Vergl. M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 401 (1905).

Ähnlich bildet sich Harnstoff aus Zyanamid bei Einwirkung von Säure unter Aufnahme von Wasser:



Dargestellt wird das Guanidin durch Erhitzen von Rhodanammonium auf 180—185°.





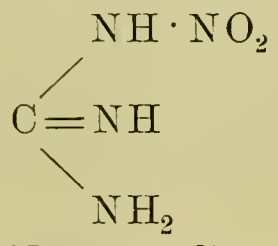
Das Guanidin ist eine starke Base, die aus der Luft Kohlensäure anzieht und mit Salpetersäure, Schwefelsäure, Chromsäure gut kristallisierende Salze, mit Goldchlorid ein charakteristisches Doppelsalz bildet.

Zum Nachweis des Guanidins ist die schwer lösliche Benzolsulfoverbindung (Schmp. 212°) geeignet [1]).

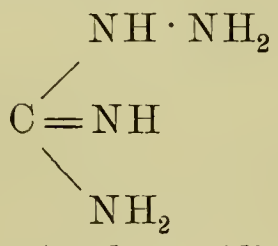
Beim trockenen Erhitzen des Guanidins mit den flüchtigen Fettsäuren bilden [2]) sich bisher wenig beachtete Produkte — „Guanamine“ —. welche sich durch charakteristische Kristallformen auszeichnen, zur Identifizierung der Fettsäuren geeignet sind und vielleicht auch noch anderes Interesse darbieten.

Ähnlich wie im Harnstoff kann auch im Guanidin der Wasserstoff der Aminogruppen durch einwertige Radikale ersetzt werden.

Durch Nitrieren von Guanidinsalzen entsteht Nitroguanidin, aus diesem durch Zinkstaub und Eisessig Amidoguanidin.

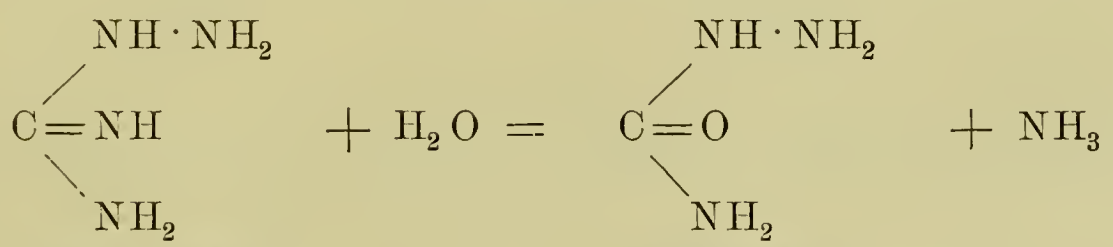


Nitroguanidin



Amidoguanidin

Durch Kochen mit verdünnten Säuren oder Alkalien bildet sich aus dem Amidoguanidin zuerst das Semikarbazid und weiter das Diamin:

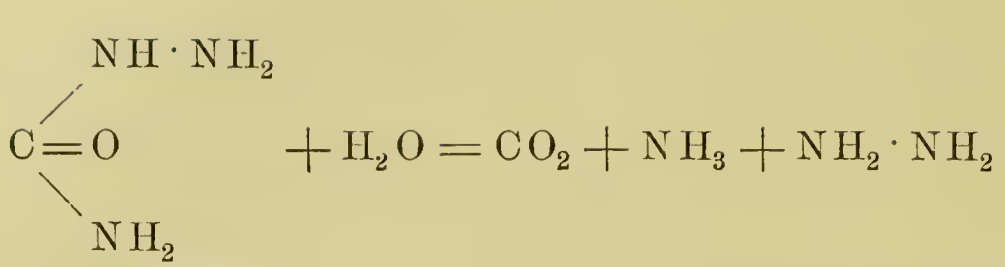


Amidoguanidin — Semikarbazid

---

[1]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 366 (1906).

[2]) M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 775, **9**, 228. C. Haaf, Inaug.-Diss. Bern 1891. Journ. f. prakt. Chem. **43**, 75. M. Nencki, Opera omnia **2**, 229. Braunschweig 1904.



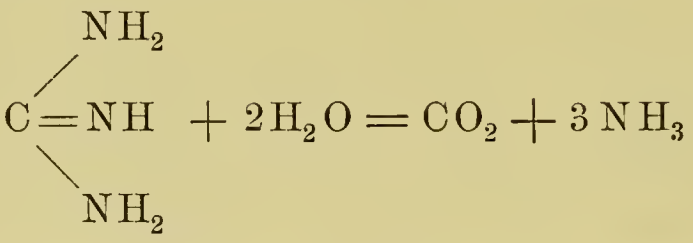
Semikarbazid Diamin (Hydrazin)

Guanidin entsteht in kleinen Mengen bei der Oxydation von Eiweißstoffen, besonders von Leim, mit Permanganat, und zwar aus Argininresten, wenn auch vielleicht nicht ausschließlich aus diesen (vergl. S. 293)[1]).

Man hat ferner Guanidin unter den Produkten der Selbstverdauung des Pankreas gefunden[2]) und hat angenommen, daß es auch hier aus Arginin entsteht. Wir kennen nun zwar ein Ferment, die Arginase, welches Arginin spalten; durch seine Wirkung entsteht aber Harnstoff. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es ein anderes Ferment gibt, welches aus dem Arginin Guanidin bildet. Möglich wäre es aber, daß außer Arginin noch andere bisher unbekannte substituierte Guanidine bei der Eiweißspaltung entstehen und durch weitere fermentative Spaltung Guanidin liefern.

Auch in Keimlingen, sowie im Rübensaft ist Guanidin gefunden worden[3]). Hier wird man es als Oxydationsprodukt des Arginin oder ebenfalls als Spaltungsprodukt eines noch unbekannten Körpers, der bei der Eiweißzersetzung entsteht, auffassen können, hat aber auch zu berücksichtigen, daß es vielleicht ein Baustein für das von der Pflanze zu bildende Eiweiß ist, der durch Synthese entsteht.

Im Stoffwechsel hat das Guanidin keinen Bestand[4]). Wegen seiner Giftigkeit können einem Tiere nur kleine Dosen beigebracht werden. Nach subkutaner Einspritzung von 0,5 g schwefelsaurem Guanidin wurde jedenfalls der größere Teil umgewandelt. Vermutlich zerfällt es im Stoffwechsel, ebenso wie unter dem Einfluß von Alkalien in Harnstoff und Ammoniak:



---

[1]) F. Lossen, Liebigs Annal. **201**, 369. F. Kutscher-Schenk, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 455 (1905) G. Orglmeister, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **7**, 21 (1906). G. Zickgraf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 259 (1904).

[2]) F. Kutscher-Otori, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 93 (1904).

[3]) E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 658 (1892). Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 197 (1893). E. O. v. Lippmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2651 (1896).

[4]) E. Gergens u. E. Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 205 (1876).

Methylguanidin $HN:C\begin{matrix}NH_2\\NH(CH_3)\end{matrix}$ findet sich im frischen[1]) und fauligem[2]) Fleisch, sowie in sehr kleinen Mengen im normalen Harn von Mensch, Pferd und Hund[3]). Über seine Beziehungen zum Kreatinin s. u.

Dimethylguanidin findet sich im Hundeharn[4]).

Zur Charakterisierung dieser Basen dienen neben den Platin- und Golddoppelsalzen, das Pikrat, Pikrolonat und die Benzolsulfoverbindungen[5]). Im Harn finden sie sich zusammen mit anderen Basen, die chemisch dem Cholin verwandt zu sein scheinen.

Methylguanidin wird nach subkutaner Injektion zum kleinen Teil unverändert ausgeschieden[3]), vielleicht bildet sich aus ihm auch Dimethylguanidin.

Viel schwerer als Guanidin und Methylguanidin wird im Organismus Zyanguanidin $HN:C\begin{matrix}NH\cdot CN\\NH_2\end{matrix}$ angegriffen. Es ist ungiftig und wird vom Kaninchen (1 g des Sulfats per os) größtenteils unverändert ausgeschieden[6]).

Kreatin $C_4H_9N_3O_2$. $C\begin{matrix}N(CH_3)\cdot CH_2\cdot CO_2H\\=NH\\NH_2\end{matrix}$

Das Kreatin ist ein nie fehlender Bestandteil der quergestreiften Wirbeltiermuskeln und findet sich auch im elektrischen Organ vom Torpedo. In der Tierreihe tritt es bereits bei Amphioxus auf (s. u.)[7]) sowie in Blut, Lymphe, Exsudaten und Gehirn. Auch im Harn ist es neben Kreatinin in wechselnden Mengen enthalten[8]).

Seine Menge beträgt im Muskel 0,14—0,49 % der frischen Substanz.

Zur Darstellung von Kreatin wird Fleischextrakt in warmem Wasser gelöst und mit basischem Bleiazetat versetzt, so-

---

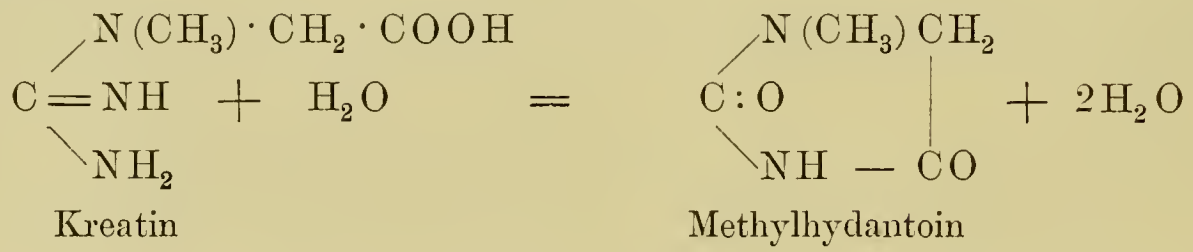
1) R. Krimberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 412 (1906).
2) L. Brieger, Ptomaine III, Berlin 1886.
3) W. Achelis, Centralbl. f. Physiol. **20**, 455 (1906), Zeitschr f. physiol. Chem. **50**, 10 (1906).
4) Kutscher-Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 422 (1906), **49**, 81 (1906).
5) Wl. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 471 (1906), **50**, 204 (1906). Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 457 (1907). D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 382 (1906).
6) E. Gergens u. E. Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 205 (1876).
7) C. Fr. W. Krukenberg, Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Heidelberg, Bd. **4**. C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **4**, 82 (1868). Meißner, Zeitschr. f. rat. Med. **31**, 283 (1868).
8) O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904), Jahresber. f. Tier chem. **36**, 341 (1906). Kj. Otto af Klercker, s. u.

lange als ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat, nachdem das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt worden ist, zum dünnen Sirup eingedampft. Das Kreatin scheidet sich in Kristallen aus, die zur Reinigung mit Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert werden.

Das Kreatin kristallisiert in monoklinen Prismen, die bei 100° ein Molekül Kristallwasser verlieren. Es löst sich in 74,4 Teilen kaltem, viel leichter in heißem Wasser, ist wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Äther.

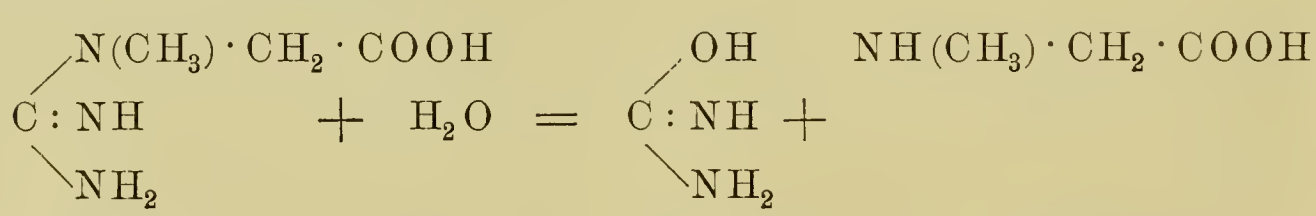
Beim Erwärmen mit Mineralsäuren geht das Kreatin unter Austritt von Wasser über in Kreatinin. Andererseits entsteht es aus diesem allmählich bei Berührung mit verdünnten Alkalien in der Kälte und beim Kochen mit Wasser, leichter beim gelinden Erwärmen mit Alkalien.

Beim Kochen mit Barytwasser bildet sich aus Kreatin unter Abspaltung von Ammoniak Methylhydantoinsäure bezw. Methylhydantoin.



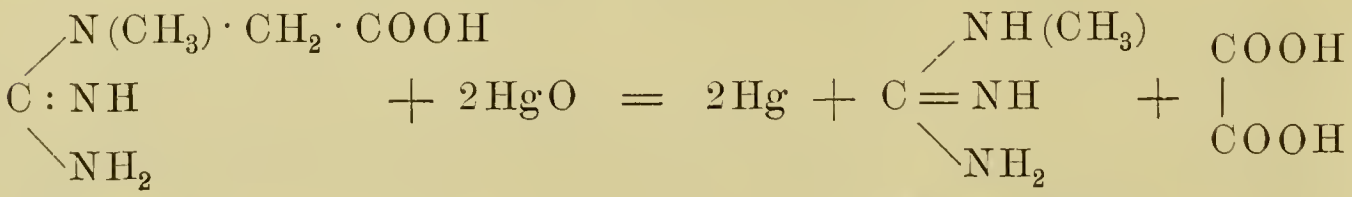
Kreatin — Methylhydantoin

Daneben erfolgt aber ähnlich wie beim Arginin auch eine hydrolytische Spaltung des Moleküls unter Bildung von Harnstoff und Sarkosin. Hierbei entsteht vermutlich zuerst die desmotrope Form des Harnstoffs.



Kreatin — Harnstoff — Sarkosin

Durch Oxydation entsteht aus dem Kreatin Methylguanidin, ähnlich wie aus dem Arginin Guanidin.



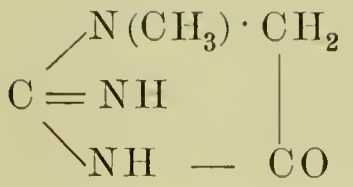
Kreatin — Methylguanidin

Zum Nachweis und zur Bestimmung führt man das Kreatin in Kreatinin über[1]).

---

[1]) G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 225 (1907).

Kreatinin $C_4H_7N_3O$.



Das Kreatinin[1]) findet sich in den Muskeln neben Kreatin in wechselnden, meist aber nur geringen Mengen; besonders reichlich ist es schon im lebenden Muskel mancher Fische enthalten. Es entsteht trotz der Säuerung des Muskels nicht während der Totenstarre, nimmt aber beim Tetanisieren des Muskels auf Kosten des Kreatins zu. Auch in frischem Aderlaßblut ist Kreatinin neben Kreatin enthalten.

100 g Blut enthalten:

	Kreatinin	Kreatin
Junge Katze	0,85 mg	2,44 mg
Junger Hund	0,72 „	1,54 „
Erwachsener Hund	0,38 „	2,92 „

Kreatinin ist ferner ein steter Bestandteil des Harns der Säugetiere, der neben ihm auch wechselnde Mengen von Kreatin enthalten kann. Ein Mensch scheidet in 24 Stunden mit dem Harn etwa 1,7 bis 2,2 g Kreatinin, d. h. 27—31 mg pro kg Körpergewicht aus.

Zur Darstellung von Kreatinin erhitzt man Kreatin mit 4,5%iger Schwefelsäure auf kochendem Wasserbade während 2 Stunden. Die Schwefelsäure wird mit Baryumkarbonat entfernt, das Filtrat zur Trockne verdampft und mit Alkohol extrahiert.

Aus Harn läßt sich das Kreatinin nach verschiedenen Methoden gewinnen, die zugleich zur Bestimmung des Kreatinins gedient haben. Sie beruhen auf der Fällbarkeit des Kreatinins durch Chlorzink, Quecksilberchlorid, Phosphorwolframsäure und Pikrinsäure.

Darstellung von Kreatinin aus Harn nach Neubauer. Mindestens 500 ccm Menschenharn werden mit Kalkmilch bis zur beginnenden Braunfärbung von Kurkumapapier und mit Chlorkalziumlösung, solange noch ein Niederschlag entsteht, versetzt. Man filtriert nach einiger Zeit und versetzt das Filtrat tropfenweise mit verdünnter Salzsäure, bis blaues Lackmoidpapier gerötet wird. Dann dampft man auf 40—50 ccm ein, fügt etwas essigsaures Natrium und die fünffache Menge Alkohol hinzu. Man läßt bis zum nächsten Tage stehen, filtriert und versetzt das Filtrat mit etwa 2 ccm einer konzentrierten alkoholischen Chlorzinklösung. Im Verlauf von 1—2 Tagen scheidet sich Kreatininchlorzink $C_4H_7ON_3 \cdot ZnCl_2$ in kleinen braungefärbten harten Kugeln ab, die unter dem Mikroskop Radiärstreifung zeigen

Das Kreatininchlorzink filtriert man ab, wäscht es mit Alkohol und kocht es $^1/_4$ Stunde mit Wasser und Bleihydrat. Das Filtrat wird mit Schwefelsäure stark angesäuert und eine Zeitlang zum Sieden erhitzt, dann mit Baryumkarbonat übersättigt, zur Trockne verdampft und mit Alkohol extrahiert.

---

[1]) C. Fr. Krukenberg, a. a. O. A. Monari, Jahresber. f. Tierchem. **19** (1889), 296. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904). R. Gottlieb-R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 1 (1907). E. Wörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 1 (1899). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 113 (1886), **14**, 471 (1890).

Kreatinin kristallisiert[1]) aus heißgesättigten Lösungen wasserfrei in farblosen monoklinischen Säuren, aus kaltgesättigten Lösungen in großen Tafeln und Prismen mit 2 Molekülen Kristallwasser. Es löst sich in etwa 11 Teilen Wasser von 15°, leichter in heißem Wasser, in 625 Teilen kaltem absolutem Alkohol, leicht in heißem Alkohol. Es hat stärker basischen Charakter als das Kreatin, bildet mit Salzsäure, Schwefelsäure und Pikrinsäure gut kristallisierende Salze, mit pikrinsaurem Kalium eine aus Wasser gut kristallisierende Doppelverbindung, mit Platinchlorid, Goldchlorid, Chlorzink, Quecksilberchlorid u. a. Doppelsalze. Es gibt die folgenden Reaktionen:

Reaktion von Th. Weyl[2]). Setzt man zu einer wässerigen Kreatininlösung ein wenig Nitroprussidnatrium und tropfenweise Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit burgunderrot. Nach einiger Zeit, sofort beim Zusatz von Essigsäure, verschwindet die Färbung (vgl. Legals Probe auf Azeton, S. 314). Später tritt infolge der Reduktionswirkung des Kreatinins ein Niederschlag von Berlinerblau auf.

Reaktion von Jaffe[3]). Versetzt man eine Kreatininlösung mit etwas Pikrinsäure, so färbt sich die Lösung bei tropfenweisem Zusatz von Natronlauge rotorange bis dunkelblutrot. Diese Reaktion benutzten Folin, sowie C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh zur kolorimetrischen Bestimmung des Kreatinins[4]).

Das Kreatinin läßt sich in ähnlicher Weise wie Kreatin unter Bildung von Methylguanidin oxydieren (s. S. 346). Hierauf beruht die Fähigkeit des Kreatinins, Fehlingsche Lösung zu reduzieren, eine Eigenschaft, welche sich bei Untersuchung des normalen Harns geltend macht. Alkalische Kupferlösung wird vom Harn entfärbt, Kupferoxydul scheidet sich aber nicht aus, sondern wird vom Harn in Lösung gehalten.

Bildung von Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel.

Bei der Frage nach der Entstehung des Kreatins im Organismus handelt es sich zunächst darum, zu entscheiden, ob das Kreatin nur im Muskel entsteht. Es findet sich im Muskel in sehr beträchtlicher Menge und ist ein so charakteristischer Stoff, daß man seine Bildung im Muskel von vornherein für sehr wahrscheinlich halten möchte.

Die Angaben über eine Bildung von Kreatin beim Tetanisieren des aus dem Körper herausgenommenen Muskels widersprechen einander und bedürfen einer Nachprüfung mit den neueren, besseren Bestimmungsmethoden[5]). Die Ausscheidung durch den Harn wird bei dem normal ernährten Menschen durch Muskelarbeit anscheinend nicht beeinflußt[6]). Sie nimmt nur im Hunger zu, wenn durch die

---

1) E. Wörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 1 (1899).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 2175.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 399 (1886).
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904); **46**, 415 (1905).
5) F. Nawrocki, Centralbl. f. med. Wissensch. 1865, S. 417, 1866, S. 625, Sczelkow 1866, S. 481. A. Monari, Jahresber. f. Tierchem. **19**, (1889) S. 296.
6) C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 415 (1906). Pietro Grocco, Jahresber. f. Tierchem. **16** (1886), 199.

Muskelarbeit gleichzeitig der Eiweißzerfall im Körper gesteigert wird. Das Kreatin könnte demnach zwar im Muskel gebildet werden, scheint aber bisher mehr ein Produkt des allgemeinen Eiweiß-Umsatzes im Muskel zu sein, als daß es mit der spezifischen Leistung des Muskels im Zusammenhang steht.

Die Kreatinin-Ausscheidung im Harn ist bis zu einem gewissen Grade auch unabhängig von der Art der Ernährung. Selbst bei längerem Hungern verschwindet das Kreatinin nicht aus dem Harn, beim Kaninchen nimmt es sogar zu[1]). Beim Menschen sinkt seine Menge etwas während des Hungers, sie steigt aber mit der Zufuhr der Nahrung sehr bald wieder auf die normale Höhe. So betrug z. B. die Kreatininausscheidung im Harn einer Hungerkünstlerin bei normaler Ernährung 1,08 g, nach dem 1. Hungertage 0,577 g, am 14. Hungertage 0,526 g, am Tage nach der Nahrungsaufnahme 1,028 g.

Von dem in der Nahrung zugeführten Kreatin[2]) gelangt nur ein gewisser Bruchteil zur Ausscheidung durch die Nieren. Es enthielten[3])

14 Liter	Menschenharn bei kreatinfreier Kost	4,0 g	Kreatinin
	bei derselben Kost und 16 g Kreatin	6,5 „	„
11 Liter	Hundeharn bei kreatinfreier Kost	2,5 „	„
	bei derselben Kost und 50 g Kreatin	5,0 „	„

Kreatinin geht nach seiner Aufnahme vom Darm aus zum größten Teil in den Harn über. Von einem halben Gramm wurde beim Menschen fast die ganze Menge im Harn ausgeschieden.

Zur Umwandlung von Kreatin in Kreatinin, die hierbei erfolgt, genügt nicht die saure Reaktion des Harns[4]). Sie wird vielmehr vermittelt durch ein eigenartiges Enzym, das in den verschiedenen Organen, im Blute und auch im Harn enthalten ist. Eigenartig ist dieses Ferment insofern, als es eine Anhydridbildung bewirkt im Gegensatz zu vielen anderen Enzymen, die hydrolytisch spalten.

Im Muskel erfolgt die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin während des Tetanisierens[5]).

Die Unterschiede, welche verschiedene Forscher in bezug auf die Menge von Kreatin gefunden haben, die nach der Verfütterung im Harn auftritt, können vielleicht darauf beruhen, daß ein Teil des Kreatins trotz seiner leichten Löslichkeit in Wasser, die nicht not-

---

1) G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 225 (1907).

2) Meissner, Zeitschr. f. rat. Med. **31**, 283 (1868). C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **4**, 77 (1868). Kj. Otto af Klercker, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 59 (1906); Biochem. Zeitschrift **3**, 45 (1907). O. Folin, Jahresber. f. Tierchem. **36** (1906) 341.

3) W. Achelis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 10 (1906).

4) R. Gottlieb-R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 1 (1907).

5) A. Monari, Jahresber. f. Tierchemie **19** (1889) 296.

wendig mit einer leichten Resorbierbarkeit verbunden sein braucht, im Darmkanal durch die Fäulnis zerstört werden. Wie die Zersetzung hierbei erfolgt, scheint nicht genauer untersucht zu sein, vielleicht zerfällt das Kreatin in kohlensaures Ammoniak und Sarkosin. Hierauf deutet, daß der Harn nach Fütterung von Kreatin anscheinend Methylamin und Methylharnstoff enthält [1]) (s. o. S. 341). Ein kleiner Teil wird im Organismus zu Methylguanidin oxydiert.

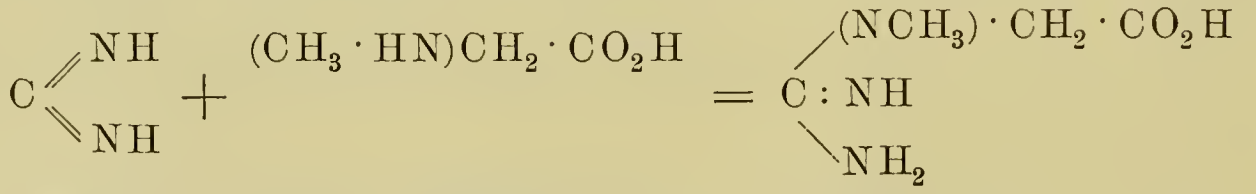
Es lieferten in dem erwähnten Versuche von W. Achelis

14 Liter Menschenharn nach			
kreatinfreier Kost	0,347	g	Methylguanidinpikrolonat
Kreatinzufuhr	0,588	„	„
11 Liter Hundeharn nach			
kreatinfreier Kost	0,122	„	„
Kreatinzufuhr	0,246	„	„

Das Methylguanidin, das sich als ein regelmäßiger Bestandteil im Harn findet, ist demnach ein Abbauprodukt des Kreatins.

Das Kreatinin (und Kreatin) des Harns stammt also zum Teil von dem Kreatin der Nahrung, zum Teil entsteht es im Stoffwechsel. Hierbei kann es entweder aus einem bisher noch nicht bekannten Spaltungsprodukt des Eiweißes entstehen oder sich synthetisch bilden. Die Art des mit der Nahrung eingeführten Eiweißes [2]) scheint nach den bisher vorliegenden Beobachtungen ohne Einfluß auf die Kreatininausscheidung zu sein. Dies würde zugunsten eines spezifischen Eiweißabbaues im Muskel oder einer synthetischen Entstehung angeführt werden können.

Bei den Betrachtungen über die Möglichkeit einer biologischen Synthese des Kreatins wird man wieder von den bisher bekannten, rein chemischen Synthesen des Kreatins ausgehen. Kreatin entsteht, wenn man eine Lösung von Sarkosin mit Zyanamid und einigen Tropfen Ammoniak sich selbst überläßt.



Zyanamid Sarkosin Kreatin

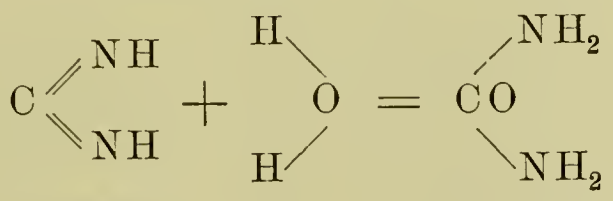
Man kommt bei dieser und ähnlichen Synthesen zu Guanidinderivaten, wie bei Anwendung von Zyansäure zu Derivaten des Harnstoffs. Irgend einen Beweis dafür, daß Zyanamid oder Sarkosin im Stoffwechsel entstehen, haben wir bisher nicht. Vielleicht darf aber in diesem Zusammenhang auf eine bemerkenswerte Tatsache aus der vergleichenden Physiologie hingewiesen werden [3]). In den Muskeln der Kephalopoden fehlt das Kreatin ganz [4]). Diese Muskeln enthalten

---

1) J. Schiffer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 237 (1880).
2) Van Hoogenhuyze u. H. Verploegh, G. Dorner.
3) G. Städeler u. Fr. Th. Frerichs, Journ. f. prakt. Chem. **73**, 48 (1858).
4) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. 477 (1905).

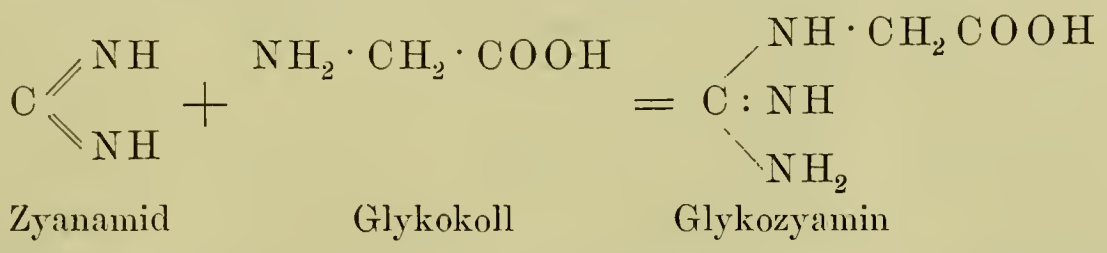
reichliche Mengen von Taurin und nicht unbedeutende Mengen von Ammoniak. Auch die Muskeln gewisser Meeresschnecken enthalten Taurin. Das Kreatin fehlt weiter in den Muskeln der Selachier; sie enthalten ebenfalls Taurin, außerdem aber Harnstoff und Glykokoll, die bei den Kephalopoden fehlen. Beim Übergang der Knorpel- zu den Knochenfischen findet nun eine wesentliche Veränderung im Muskelstoffwechsel statt.

Bereits die Skelettmuskulatur des Störs nähert sich durch ihren bedeutenden Kreatingehalt und das Fehlen des Harnstoffs in ihrer Zusammensetzung der Muskulatur der Knochenfische [1]). Könnte man nicht annehmen, daß der Harnstoff in den Muskeln der Selachier aus Zyanamid und Wasser entsteht?



Zyanamid Harnstoff

und daß das Glykokoll sich findet, weil bei ihnen noch nicht die Bedingungen für die Synthese des Kreatins gegeben sind? Durch Zusammentritt von Glykokoll und Zyanamid entstünde Guanidin, welches durch nachträgliche Methylierung Kreatin liefern würde.



Zyanamid Glykokoll Glykozyamin

Diese Methylierung findet im Tierkörper tatsächlich statt. Glykozyamin geht beim Kaninchen zum Teil unverändert in den Harn über, verhältnismäßig reichlich nach subkutaner Injektion, weniger nach Darreichung durch den Mund; ausnahmslos nimmt aber in letzterem Falle auch die Kreatin- bezw. Kreatininausscheidung zu [2]). Die Kreatininzunahme nach subkutaner Injektion ist unsicher. Glykozyamidinchlorhydrat geht in beträchtlicher Menge in den Harn über. Auch der Kreatingehalt des Muskels scheint nach Einführung von Glykozyamin zuzunehmen.

Gegen eine Bildung aus Zyanamid scheint aber zu sprechen, daß durch gleichzeitige Darreichung von Zyanamid und Glykokoll die Giftwirkung des ersteren weder aufgehoben noch gemildert wird; jedenfalls läßt sich auf diesem Wege seine Entstehung nicht wahrscheinlich machen.

Ein anderer Weg, auf dem das Kreatin synthetisch entstehen könnte, wäre, daß sich zwar nicht aus Arginin, aber aus einer anderen Gruppe des Eiweißes Guanidin oder Methylguanidin bildet

---

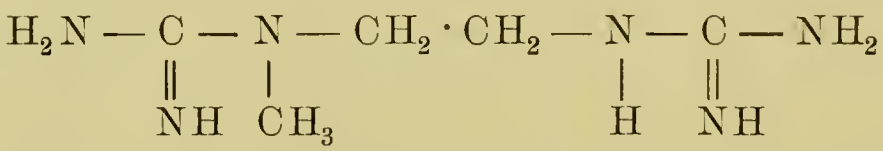
[1]) Krukenberg a. a. O.

[2]) M. Jaffe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 430 (1906). G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 225 (1907). S. auch W. Czernecki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 294 (1905).

und dieses mit Glykokoll reagiert. Versuche mit Guanidin und Methylguanidin scheiterten bisher an der Giftigkeit dieser Stoffe. Die Giftigkeit spricht an sich nicht gegen die Möglichkeit einer Entstehung im Stoffwechsel, um so weniger, als in Muskel und Harn — in letzterem auch bei kreatinfreier Nahrung — Methylguanidin nachweisbar ist. Ähnlich wie sich der Organismus gegen die Wirkung der Nitrile durch Bildung von Rhodan schützt (s. S. 360), so könnte — wenn man eine solche teleologische Ausdrucksweise für erlaubt hält — sich der Organismus gegen die Giftwirkung des Guanidins oder Methylguanidins durch Bildung von Kreatin schützen[1]).

Beobachtungen, welche die Frage nach der Entstehung des Kreatins sehr zu fördern geeignet sind, wurden von J. Seemann[2]) sowie besonders von R. Gottlieb und R. Stangassinger gemacht[3]). Sie fanden, daß sich im Muskel und Muskelpreßsaft, ähnlich auch im Preßsaft der Niere, wenn sie eine Zeitlang unter Toluolzusatz gestanden hatten, durch eine Fermentwirkung aus bisher unbekanntem Material Kreatin und Kreatinin bildete. Neben einer solchen Bildung fand auch eine mit der Dauer des Versuchs fortschreitende Zerstörung des Kreatins und Kreatinins statt. Diese Fähigkeit, Kreatin und Kreatinin zu bilden und zu zerstören, besitzen außer dem Muskel auch andere Organe. Das Kreatin entsteht also nicht allein im Muskel, sondern scheint ein allgemeineres Produkt des Stoffwechsels zu sein; und manche Unklarheiten und Widersprüche der bisher vorliegenden Angaben erklären sich vielleicht durch die Fähigkeit der Organe, Kreatin bezw. Kreatinin in wechselnder Menge zu zerstören.

Neben dem Kreatin finden sich im Fleischextrakt noch eine Anzahl von Basen, von denen die einen dem Cholin verwandt sind, andere aber, wie das Kreatin, Guanidinabkömmlinge zu sein scheinen. Zu letzteren gehört das Vitiatin[4]), $C_5H_{14}N_6$, dem Kutscher die Formel



zuerkennt.

---

1) W. Achelis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 10 (1906).
2) Zeitschr. f. Biol. **49**, 333 (1907).
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 295 (1908).
4) Kutscher, Centralbl. f. Physiol. **21**, 2, 586 (1907).

28. Kapitel.

Die schwefelhaltigen Verbindungen des Tierkörpers. 1. Der oxydierte und nicht oxydierte Schwefel des Harns. 2. Rhodanwasserstoffsäure. 3. Zystin. 4. Taurin. 5. Merkaptane. 6. Sulfide. 7. Bildung und Umwandlung des Zystins im Stoffwechsel.

Die schwefelhaltigen Verbindungen des Tierkörpers.

Bei der Spaltung durch Säuren oder Fermente zerfallen, wie wir in den vorhergehenden Abschnitten gesehen haben, die einfachen Eiweißkörper — Albumine und Globuline — unter Aufnahme von Wasser in Ammoniak, verschiedenartige Aminosäuren der fetten und aromatischen Reihe, Oxyaminosäuren, Diaminosäuren, es entsteht ein substituiertes Guanidin, das Arginin, u. a. m. Alle diese Stoffe enthalten als Elementarbestandteile nur Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff. Wir erörterten die Gründe, welche dafür sprechen, daß diese Spaltungsprodukte auch beim Stoffwechsel im Körper entstehen, und verfolgten das weitere Schicksal dieser Spaltungsprodukte. Wir sahen, daß der Stickstoff des Eiweißes im wesentlichen als Harnstoff mit dem Harn ausgeschieden wird. Von anderen stickstoffhaltigen Produkten, die vom Eiweiß abstammen, besprachen wir bisher noch das Kreatin, von dem wir es unentschieden ließen, ob es unmittelbar aus dem Eiweiß oder seinen Spaltungsprodukten hervorgeht oder synthetisch entsteht.

Das Eiweiß enthält aber auch Schwefel, in was für Atomgruppen? In welchen Verbindungen erscheint er, wenn wir das Eiweißmolekül zertrümmern? Welches sind seine Schicksale beim Durchgang durch den Organismus?

Beginnen wir mit der Beantwortung der letzten Frage.

1. Der oxydierte und nicht oxydierte Schwefel des Harns.

Die Untersuchung des Harns zeigt uns, daß die Hauptmenge des Schwefels, der mit dem Eiweiß in der Nahrung aufgenommen wird, in oxydierter Form ausgeschieden wird. Er findet sich im Harn als „freie“ und „gepaarte Schwefelsäure“, d. h. die Schwefel-

säure läßt sich teils unmittelbar durch Baryumchlorid fällen, teils erst nach vorangegangenem Kochen mit Salzsäure.

Ein anderer, kleinerer Teil des Schwefels ist in organischen Verbindungen enthalten, „nicht oxydierter Schwefel".

Nachweis und Bestimmung des nicht oxydierten Schwefels im Harn. Der Harn wird zur Zerlegung der gepaarten Schwefelsäure mit Salzsäure gekocht und die „Gesamtschwefelsäuren" mit Chlorbaryum gefällt. Das Filtrat des schwefelsauren Baryts wird mit einem Überschuß von kohlensaurem Natrium versetzt, der kohlensaure Baryt abfiltriert, das Filtrat eingedampft und nach Zusatz von Salpeter geschmolzen. Es bildet sich hierbei aus dem nicht oxydierten Schwefel Schwefelsäure. Zum Nachweis bezw. zur Bestimmung dieser Schwefelsäure wird die Schmelze in Wasser gelöst, mit Salzsäure im Überschuß versetzt, zur Trockene verdampft, und zur Entfernung der Salpetersäure noch einmal mit konzentrierter Salzsäure abgeraucht. Man löst den Rückstand in Wasser, filtriert und gibt zur heißen Flüssigkeit heiße Chlorbaryumlösung hinzu. Der entstehende Niederschlag von Baryumsulfat enthält die Schwefelsäure, welche aus dem vorher organisch gebundenen Schwefel durch die Oxydation entstanden ist.

Anstatt durch Schmelzen mit Soda und Salpeter kann man den organisch gebundenen Schwefel auch mittelst Salpetersäure[1]) oder besser mit Natriumsuperoxyd[2]) zu Schwefelsäure oxydieren.

Oxydiert man den Harn, ohne vorher die Schwefelsäure zu entfernen, so kann man den Gesamtschwefel bestimmen und erhält durch Subtraktion des in der Gesamtschwefelsäure (freien und gebundenen Schwefelsäure) enthaltenen Schwefels den nicht oxydierten Schwefel.

Die Menge des nicht oxydierten Schwefels beträgt im Harn des Menschen 15—25 %, beim Kaninchen etwa 25 %, beim Hunde etwa 19—28—43 % von der Menge des Gesamtschwefels. In 24 Stunden werden von einem erwachsenen Menschen etwa 0,176 bis 0,253 g neutraler Schwefel ausgeschieden. Durch naszierenden Wasserstoff (Zink und Salzsäure) wird ein Teil des neutralen Schwefels in Schwefelwasserstoff übergeführt.

Schwefelwasserstoff bildet sich aus neutralem Schwefel auch unter dem Einfluß bestimmter Spaltpilze[3]), die bei gewissen Erkrankungen selbst in der Blase des lebenden Menschen zur Entwickelung gelangen können. Neben dem Schwefelwasserstoff entstehen zuweilen auch gewisse Mengen von Merkaptan. Die Sulfate des Harns sind es nicht, aus denen der Schwefelwasserstoff durch die Bakterien in solchen Fällen gebildet wird, obgleich eine derartige Reduktion bekanntermaßen[4]) durch gewisse Fäulnisbakterien und unter Umständen auch im Harn[5]) bewirkt werden kann. Auch unterschwefligsaure Salze sind in diesen Fällen an der Schwefelwasserstoffbildung nicht beteiligt. Die betreffenden Harnbakterien vermögen diese Salze zwar unter Bildung von Schwefelwasserstoff zu zerlegen, aber der Harn

---

1) P. Mohr, Zeitschr. f. physiol Chem. **20**, 556 (1895).

2) F. Düring, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 281 (1896). A. Neumann und J. Meinerts, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 37 (1904). G. Modrakowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 562 (1903). O. Folin, Centralbl. f. Physiol. **19** (1905) 925.

3) Fr. Müller, Berl. klin. Wochenschr. E. Salkowski, ebenda 1888, S. 722. J. P. Karplus, Virchow Arch. **131**, 210 (1893).

4) z. B. F. Beyerinck, Jahresber. f. Tierchem. **24**, 743 (1894).

5) F. Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 105 (1881).

des Menschen enthält keine unterschwefligsauren Salze. Solche finden sich stets im Harn von Katzen, meist auch von Hunden.

Welches sind nun die Stoffe, die den neutralen Schwefel enthalten? Soweit unsere Kenntnisse bisher reichen, sind zu berücksichtigen: 1. Rhodanate, 2. Zystin und dessen Umwandlungsprodukte (Taurin, Merkaptane, Sulfide).

2. Rhodanwasserstoffsäure N ⋮ C · SH.

Wenn man Zyankalium N ⋮ C · K mit Metalloxyden schmilzt, so bildet sich, wie früher erwähnt wurde (s. 329) unter Aufnahme von Sauerstoff zyansaures Kalium,

$$N \vdots C \cdot K + Pb\,O = K \cdot N : C : O + Pb.$$

Es entsteht hierbei nicht das Kaliumsalz der echten Zyansäure N ⋮ C · OK, sondern das der Isozyansäure.

Schmilzt man das Zyankalium mit Schwefel, so entsteht Rhodankalium, das Kaliumsalz der Rhodanwasserstoffsäure. Seine Struktur entspricht der eines Salzes der echten Zyansäure.

$$\underset{\text{Zyankalium}}{N \vdots C \cdot K} + S = \underset{\text{Rhodankalium.}}{N \vdots C \cdot SK}$$

Eine ähnliche Reaktion erfolgt leicht auch in wässeriger Lösung, wenn man Zyankalium mit gelbem Schwefelammonium kocht.

$$N \vdots C \cdot K + (NH_4)S_2 = N \vdots C \cdot SK + 2NH_3 + H_2S.$$

Rhodanammonium entsteht beim Erhitzen von Schwefelkohlenstoff mit alkoholischem Ammoniak, eine der unmittelbaren Synthesen.

$$CS_2 + 2NH_3 = CS\begin{matrix}NH_2\\SNH_4\end{matrix}$$

$$C\begin{matrix}=NH\\-SH\\-SNH_4\end{matrix} + 2NH_3 = N \vdots C \cdot S \cdot NH_4 + (NH_4)_2S$$

Lösungen der Rhodansalze färben sich mit Eisenchlorid rot, mit sehr verdünnter Kupfersulfatlösung smaragdgrün [1]).

Mit diesen Reaktionen läßt sich leicht nachweisen, daß der Speichel der meisten Menschen, besonders der der Parotis, Rhodanate enthält; sie fehlen im Speichel des Hundes und Pferdes [2]). Sie finden sich ferner im Nasen- und Konjunktivalsekret, im Magensaft und Harn, hier auch beim Hunde, ferner in Blut, Lymphe, Galle, Milch [3]).

---

[1]) Colasanti, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **14**, 164 (1892); Jahresber. f. Tierchem. **19** (1889), 72.

[2]) J. Munk, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **61**, 620 (1895).

[3]) M. Nencki-N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 291 (1901). G. Kelling, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 397 (1884). O. Muck, Jahresber. f. Tierchem. **30**, 510 (1900).

Darstellung von Rhodanat aus Speichel[1]). Speichel wird in größeren Mengen eingeengt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther geschüttelt. Dem Äther wird die Sulfozyansäure durch Schütteln mit Eisenchlorid wieder entzogen, das Eisensalz wird durch Ammoniak zerlegt, das Ammonsalz eingedampft und mit Alkohol extrahiert. Im Alkoholrückstand kann kolorimetrisch oder durch Bestimmung des Schwefels die Menge des Rhodans ermittelt werden. In ähnlicher Weise kann man den Harn auf Rhodan untersuchen[2]).

Die Angaben über die Mengen des Rhodans, die in Harn und Speichel[3]) enthalten sind, zeigen große Unterschiede, die wohl zum Teil auf die Verschiedenheit der Methoden zurückzuführen sind.

Nach Munk sind im Speichel des Menschen 0,014% Rhodannatrium, nach Bruylants Spuren bis 0,0698 g pro Liter (im Mittel aus 45 Fällen 0,0374 g Sulfozyansäure, entsprechend 0,0483 g Ammonsalz) enthalten. Im Harn finden sich pro Liter nach Gscheidlen etwa 0,035 g Rhodankalium, nach Munk 0,11 g Rhodannatrium, d. h. im günstigsten Fall etwa der dritte Teil vom „neutralen" Schwefel, meist aber erheblich weniger, nach Bruylants Spuren bis 0,00496 g (im Mittel 0,00197 g Sulfozyansäure, entsprechend 0,00271 g Ammonsalz). Bei Rindern fand Bruylants im Harn pro Liter im Mittel 0,0042 g, im Blutserum 0,0009 g, in der Galle 0,01 g, im Milchserum 0,0008—0,0024 g. Der speichelfreie Magensaft des Hundes enthält nach Nencki[4]) etwa 5 mg im Liter.

Rhodanate sind also im Harn enthalten. Sie sind es auch, die den Schwefelwasserstoff liefern, der bei der Behandlung des Harns mit Zink und Salzsäure entsteht. Fällt man den Harn mit Silbernitrat, so läßt sich mittelst Zink und Salzsäure kein Schwefelwasserstoff mehr erhalten[5]).

Der Schwefelwasserstoff, der durch Bakterienwirkung entsteht, stammt aber nicht aus Rhodanaten, da diese von den betreffenden Bakterien nicht angegriffen werden.

Wie entstehen die Rhodanate im Organismus?

So klein die Mengen der Rhodanate sind, so hat es doch ein gewisses Interesse, die Beantwortung dieser Frage zu versuchen.

Zunächst ist festzuhalten, daß Rhodan sich nicht nur im Speichel findet. Es ist also kein eigenartiges Produkt der Speicheldrüsen. Auch der Magensaft vom Hunde, dessen Speichel kein Rhodan enthält, weist diesen Stoff auf. Ferner ist die Menge Rhodan, die bei manchen Menschen durch den Harn ausgeschieden wird, größer, als daß man sie vom Speichel herleiten könnte. Rhodan scheint ein

---

1) S. Bruylants, Jahresber. f. Tierchem. **18**, (1888) 134.
2) Vgl. S. Lang, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 247 (1894).
3) J. Munk, Virchow's Archiv **69**, 354 (1877). R. Gscheidlen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 401 (1877). A. Mayer, Jahresber. f. Tierchem. **34**, 412, 772 (1905).
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1318 (1895).
5) Stadthagen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 129 (1885).

Körper zu sein, der ganz allgemein, wenn auch in sehr kleinen Mengen, beim Stoffwechsel in den verschiedenen Organen entsteht, sich vermöge seiner leichten Löslichkeit und seines kleinen Moleküls durch die Körperflüssigkeiten verbreitet und in die Sekrete übertritt. Daß er bei gewissen Tieren nicht im Speichel erscheint, ist ein schönes Beispiel für die „Scheidekraft" der Speicheldrüse.

Das Rhodan scheint sich zu bilden aus Nitrilen, die beim Stoffwechsel durch Oxydation von Aminosäuren entstehen, und Schwefel, der in alkalischer Lösung aus Eiweiß abgespalten wird, also in ähnlicher Weise wie bei der oben erwähnten Synthese.

Nitrile entstehen bei der Oxydation des Eiweißes mit starken Oxydationsmitteln[1]).

Wie erheblich im besonderen die Mengen von Blausäure sind, die sich hierbei bilden können, zeigen die folgenden Zahlen[2]), von denen die unter A durch Einwirkung einer Mischung gleicher Teile Wasser, konz. Schwefelsäure und Salpetersäure, die unter B durch Einwirkung von Chromsäure erhalten wurden.

Blausäure durch Oxydation von:

	A	B		A	B
Kasein	0,74 %	0,82 %	Pepton Witte	0,53 %	0,94 %
Hämoglobin	0,56 „	1,13 „	Eieralbumin	0,60 „	0,88 „
Fibrin	0,66 „	1,11 „	Gelatine	0,20 „	2,75 „

Glykokoll und Asparaginsäure lieferten 11,10 % bezw. 7,7 %, Leuzin 0,68 %, Prolin 0,37 %, Argininkarbonat 0,12 %, Lysinhydrochlorat 0,10 %, Glykosaminhydrochlorat 0,08 % Blausäure. Keine Blausäure wurde erhalten aus Alanin, Tryptophan, Tyrosin.

Nachweis der Blausäure. Man unterwirft die auf Blausäure zu prüfende Masse der Destillation aus schwach weinsaurer Lösung. Eine Probe des Destillats versetzt man mit einigen Tropfen Natronlauge, setzt einige Tropfen Eisenvitriollösung hinzu und rührt tüchtig durch, so daß sich der entstandene Niederschlag dunkel färbt. Nunmehr fügt man tropfenweise Salzsäure zu bis zur sauren Reaktion. Es bildet sich Berlinerblau. Eine andere Probe macht man mit Natronlauge neutral, mischt mit etwas gelbem Schwefelammonium und verdampft bei gelinder Wärme, bis sich die Flüssigkeit durch Abscheidung von Schwefel trübt. Es bildet sich Rhodankalium, das man an der Rotfärbung erkennt, die in der Lösung nach vorsichtigem Ansäuern mit Salzsäure bei Zusatz von Eisenchlorid eintritt.

Bestimmung der Blausäure. Das Destillat wird mit Silbernitrat versetzt, vorausgesetzt, daß es nicht von vornherein in einer mit Silbernitrat beschickten Vorlage aufgefangen wurde. Der Niederschlag von Zyansilber wird abfiltriert, getrocknet und schwach geglüht. Das Silber wird in Salpetersäure gelöst und mit Rhodanammonium nach Volhard titriert. Bei Anwesenheit von Salzsäure muß das Destillat vor der Fällung mit Silbernitrat über Borax oder gefälltem Kalziumkarbonat rektifiziert werden.

Daß sich im Organismus irgendwie erhebliche Mengen von Blausäure oder anderen Nitrilen bilden, könnte in Anbetracht ihrer

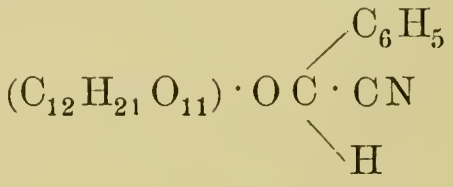
---

[1]) Guckelberger, Liebigs Annal. d. Chem. und Pharm. **64**, 39 (1848).
[2]) R. H. Aders Plimmer, The Journal of Physiol. **31**, 65 (1904), **32**, 51 (1905), Jahresber. f. Tierchem. **34**, 17 (1904).

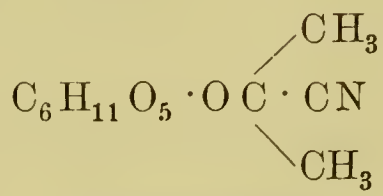
außerordentlichen Giftigkeit für ausgeschlossen gelten. Wir dürfen aber bloß auf die, Nitrile enthaltenden Glykoside der Pflanzen hinweisen, welche uns zeigen, daß es Nitrile gibt, die in lebenden Organismen entstehen können, ohne sie zu schädigen.

Verweilen wir zunächst einen Augenblick bei diesen überaus interessanten Körpern.

Die Art der Bindung des Nitrils in Glykosiden zeigt uns das Beispiel des Amygdalins oder Phaseolunatins [1]):



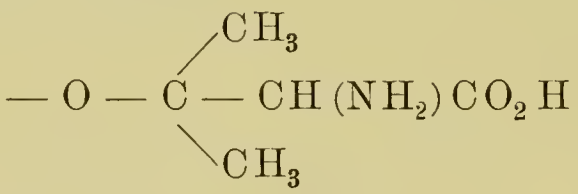
Amygdalin

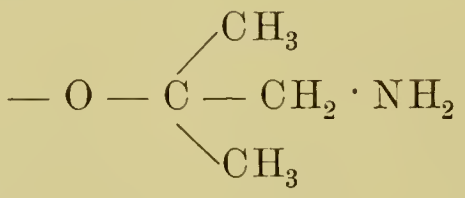


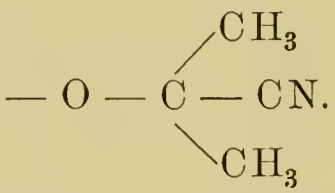
Phaseolunatin.

Diese Glykoside entstehen in den grünen Blättern. Sie finden sich besonders in jungen, lebhaft wachsenden Teilen, in den Blattknospen mancher Bäume, wie Prunus padus oder laurocerasus. Sie sind ferner als stickstoffhaltige Reservestoffe in manchen Samen, wie den bitteren Mandeln, enthalten. Während sie in diese sicher durch Transport gelangt sind, ist es noch zweifelhaft, ob sie in den Blattknospen selbst oder in ihnen benachbarten Teilen entstanden sind.

Für das Verständnis ihrer Bildung ist die Beobachtung von großer Bedeutung, daß das Phaseolunatin sich in den abgeschnittenen Blättern von Phaseolus lunatus bildet, wenn man sie im Dunkeln mit dem Blattstiel in einer zucker- und nitrathaltigen Lösung wachsen läßt. Wir haben hier eine höchst interessante biologische Synthese vor uns. Der Zucker des Glykosids findet sich als Stärke in den Blättern; der Stickstoff stammt aus dem Nitrat. In bezug auf den Verlauf der Synthese darf man vielleicht die Vermutung aussprechen, daß der Stickstoff nicht unmittelbar aus dem Nitrat, unter weitgehender Reduktion, an den mit Zucker verbundenen Azetonrest herantritt, sondern daß sich durch Synthese im Blatt eine Oxyaminoisovaleriansäure bildet, die sich mit dem Zucker vereinigt und daß aus dem Rest der Aminosäure unter Dekarboxylierung und Oxydation das Nitril entsteht.







In ähnlicher Weise könnte das Nitril des Amygdalins aus Phenyloxyaminoessigsäure $C_6H_5C(NH_2)\cdot CO_2H$ entstanden sein.

---

[1]) M. Treub, Jahresber. f. Tierchem. **34**, 875 (1904).

Aus diesen Glykosiden wird durch das Emulsin oder ähnliche Fermente das Nitril vor dem Verbrauch abgespalten. Der Samen von Mespilus japonica enthält z. B. keine oder nur ganz minimale Mengen von Blausäure, während sich darin Amygdalin im Verhältnis von 6,89 % des Gesamtstickstoffs vorfindet. Beim Keimen erscheint Blausäure „in freiem Zustand oder in sehr labiler Verbindung“ und dieser Stickstoff kann in gewissen Entwickelungsstadien bis 1,93 % des Gesamtstickstoffs betragen, während der Stickstoff im Amygdalin oder anderen Glykosiden bis 7,22 % steigt[1]). Das so in Freiheit gesetzte Nitril wird in der unversehrten Pflanze infolge seiner großen Reaktionsfähigkeit von etwa vorhandenen Aldehydgruppen, z. B. Kohlehydratresten, abgefangen und weiter verarbeitet.

Im Tierkörper läßt sich direkt eine Bildung von Nitrilen nicht nachweisen. In keinem Organ oder Sekret ist bisher ein Nitril aufgefunden worden. Führt man Nitrile von außen in den Körper ein, so gehen sie leicht unverändert in den Harn über und werden auch durch die Lungen ausgeschieden. Sie müßten sich also hier finden, wenn wesentliche Mengen von ihnen im Stoffwechsel entständen. Daraus, daß dies nicht der Fall ist, ist — mit dem bekannten Vorbehalt — zu schließen, daß irgendwie erhebliche Mengen von Nitrilen im Stoffwechsel nicht entstehen. Immerhin aber könnten sich kleinere Mengen bilden, die sofort in andere Verbindungen übergeführt werden. In diesem Falle würde man zunächst daran denken, daß die Nitrile verseift werden (s. S. 260).

$$CH_3 \cdot CN \rightarrow CH_3 \cdot CONH_2 \rightarrow CH_3 \cdot COOH \cdot NH_3.$$

Diese Reaktion scheint im Organismus, wenn überhaupt, nur in ganz beschränktem Umfange stattzufinden. Benzonitril $C_6H_5 \cdot CN$ z. B. wird nicht verseift, sondern als Ortho- oder Paraoxybenzonitril $HO \cdot C_6H_4 \cdot CN$ ausgeschieden[2]).

Statt dessen findet man merkwürdigerweise nach Eingabe der Nitrile von Fettsäuren im Harn kleine Mengen von Rhodanaten. Bringt man einem Hunde in den Darmkanal Azetonitril $CH_3 \cdot CN$, Propionitril $C_3H_5 \cdot CN$, Butyro- oder Kapronitril, so färbt sich nach einiger Zeit der Harn mit Eisenchlorid rot. Dasselbe ist der Fall nach Eingabe von Blausäure.

Aus Zyanessigsäure $CN \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ bildet sich kein Rhodan[3]).

Der Schwefel, der sich mit der Nitrilgruppe vereinigt, stammt selbstverständlich aus dem Eiweiß. Aus Zyannatrium erhält man Rhodan, wenn man es mit Eiweißstoffen oder Zystin (s. u.) digeriert. Aus beiden wird der Schwefel leicht bei Gegenwart von Alkali abgespalten, sie verhalten sich ähnlich wie Schwefelammonium beim

---

[1]) M. Soave, Ref. Centralbl. f. Physiol. **20**, 772 (1906). A. Hébert, Chem. Centralbl. 1898, I, 1138.

[2]) P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 95 (1883). S. Lang, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 247 (1894); **36**, 75 (1895). D. H. de Souza, Ref. Centralbl. f. Physiol. **21**, 388 (1907).

[3]) Leo Pollack, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 430 (1902).

Erwärmen mit Zyankalium (s. o.)[1]). Die Bildung des Rhodankaliums nach Einführung von Azetonitril kann man sich vielleicht so vorstellen, daß aus Azetonitril eine Thioimidosäure $CH_3C\begin{matrix}NH\\SK\end{matrix}$ entsteht, die erst durch weitere Oxydation das Rhodanat liefert.

Wie hier nach der Einführung von Nitrilen Rhodanate entstehen, so könnte man auch annehmen, daß die kleinen Mengen von Rhodan, die im Organismus kreisen, von Nitrilen herrühren, die sich im Stoffwechsel aus Aminosäuren durch Abspaltung von Kohlensäure und Oxydation bilden.

$$-CH(NH_2)CO_2H \rightarrow -CH_2 \cdot NH_2 + 2O \rightarrow -CN + 2H_2O.$$

Diese Annahme würde gestützt werden durch die Angabe[2]), daß Rhodan, welches sonst im Harn von Kaninchen nicht oder nur in kleinen Mengen nachweisbar ist, in vermehrter Menge auftritt nach Eingabe von Glykokoll, sowie von Adenin, das unter Bildung von Glykokoll, und Kreatin, das unter Bildung von Sarkosin zerfallen kann.

Da die Rhodanate im Gegensatz zu Nitrilen ungiftig sind, so könnte man in der Bildung von Rhodanaten eine Einrichtung sehen, durch welche sich der Organismus gegen die Giftwirkung von Nitrilen schützt.

Wie eine solche Einrichtung wirken würde, zeigen die folgenden Versuche. Gibt man einem Kaninchen oder Hunde Zyankalium ein und spritzt unter die Haut oder in die Blutbahn Natriumthiosulfat, so wird das doppelte bis drei- und vierfache der sonst tödlichen Dosis vertragen[3]). Auch nach Eingabe von Malonitril $(CH_2)_3 \begin{matrix}CN\\CN\end{matrix}$ läßt sich durch unterschwefligsaures Natrium nicht nur eine Vergiftung verhindern, sondern eine schon eingetretene Vergiftung in jedem beliebigen Stadium beseitigen. Hierbei wird ein Teil des dargereichten Nitrils in Rhodan übergeführt[4]). Die Synthese erfolgt unter Oxydation

$$KCN + Na_2S_2O_3 + O = KSCN + Na_2SO_4.$$

In ähnlicher Weise wirkt Natriumselenosulfat, nur, daß dieses selbst und das Selenozyanit giftiger ist, als die entsprechende Schwefelverbindung.

Die kleinen Mengen von Rhodansalzen, die für gewöhnlich im Harn ausgeschieden werden, zeigen uns aber, daß die Bildung von Nitrilen im Stoffwechsel nur eine ganz geringe ist. Sie beweisen es deshalb, weil von außen in den Organismus eingeführtes Rhodan all-

---

1) Pascheles, Arch. f. experim. Pathol. **34**, 281 (1894). E. Petry, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 56 (1900).
2) K. Willanen, Biochem. Zeitschrift **1**, 129 (1906).
3) S. Lang, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 75. (1895).
4) J. F. Heymanns und P. Masoin, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **10** (III) 26, P. 789 (1896).

mählich und anscheinend vollständig durch den Harn wieder ausgeschieden wird[1]), die Menge, die sich im Harn findet, also auch wirklich die Gesamtmenge des im Stoffwechsel gebildeten Rhodans darstellt. Einer Nachprüfung wert wäre auch die Angabe von J. Bruylants, nach welcher beim Menschen durch Aufnahme von Schwefelkohlenstoff die Rhodanausscheidung im Harn gesteigert wird. Es könnte hierbei eine Synthese von Rhodan stattfinden, welche der oben erwähnten Synthese aus Schwefelkohlenstoff und Ammoniak entspräche.

3. Zystin $[C_3H_6O_2NS]_2$.

Zuweilen bildet sich im Harn von anscheinend ganz gesunden Menschen — häufig gleichzeitig bei mehreren Mitgliedern derselben Familie — ein weißer Niederschlag, der, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, aus regelmäßigen dünnen, 6seitigen Tafeln (s. Fig. 26) oder feinen Nadeln[2]) besteht. Filtriert man ihn ab, so erweist er sich bei der weiteren Untersuchung als schwefel- und stickstoffhaltig. Es ist Zystin $[C_3H_6O_2NS]_2$. Das Zystin kann sich auch schon in dem Nierenbecken und der Harnblase ausscheiden und so zur Bildung von „Steinen“ Veranlassung geben. Es scheidet sich aber nur ein Teil des Zystins aus dem Harn aus, ein Teil bleibt in Lösung.

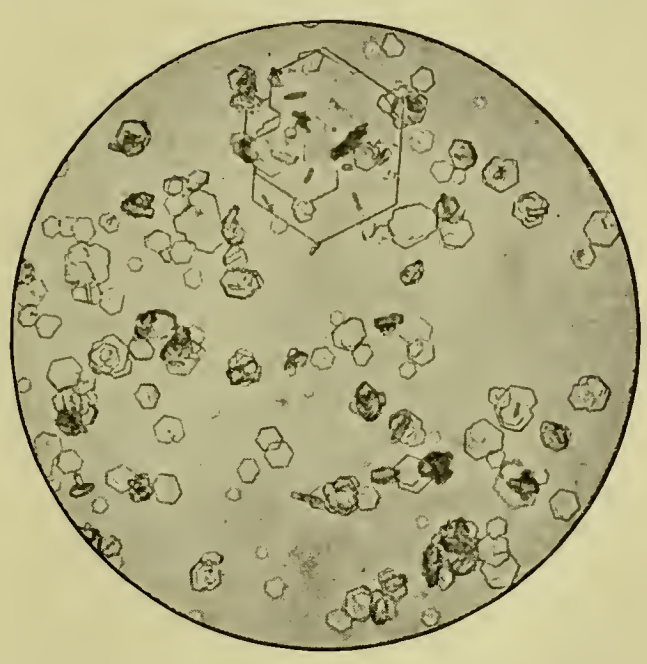


Fig. 26. Zystinstein, aus Ammoniak kristallisiert.

Die Anwesenheit dieses schwefelhaltigen organischen Körpers bewirkt selbstverständlich eine Zunahme des nicht oxydierten Schwefels im Harn und zwar auf Kosten des oxydierten. Während der nicht oxydierte Schwefel für gewöhnlich etwa 15—20% vom Gesamtschwefel beträgt, kann er bei der Zystinurie auf 30—40—50% steigen. Die Menge des Zystin kann für den Tag 0,5—1 g betragen[3]).

In dem Zystin haben wir eine schwefelhaltige, organische Verbindung vor uns, die im Stoffwechsel entstanden ist. In welcher Beziehung steht das Zystin zum Eiweiß?

Daß das Eiweiß eine zystinbildende Gruppe enthalte, wurde auf Grund später mitzuteilender Beobachtungen vermutet, aber erst bewiesen, als es K. A. H. Mörner gelang, diese Substanz durch Kochen mit Salzsäure aus Hornspänen zu gewinnen[4]).

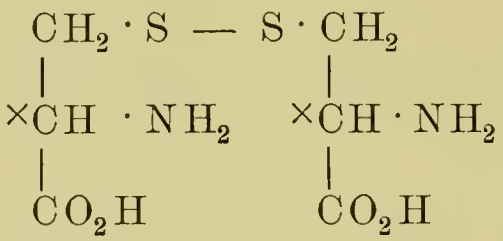
---

[1]) Leo Pollack, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. **2**, 430 (1902).
[2]) C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 473 (1905).
[3]) Bruno Mester, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 109 (1890). E. Pfeiffer, Jahresber. f. Tierchem. **27**, 740 (1897). J. Wohlgemuth, Deutsche Klinik 1905. Eyvind Bödtker, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 393 (1905).
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899), **34**, 218 (1901). Siehe auch G. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 94 (1901).

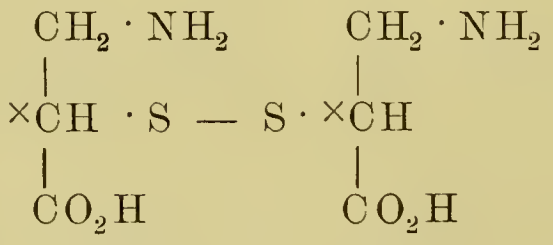
Darstellung von Zystin[1]). 500 g Hornspäne werden mit 1500 ccm Salzsäure (spez Gew. 1,19) 4 Stunden in einem 5 Literkolben auf dem Sandbade gekocht, nach Mörner besser mit 2—4 Teilen 25%iger HCl eine Woche bei 90°. Nach dem Erkalten wird mit konzentrierter Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Die beim Zusatz der Natronlauge in lebhaftes Sieden geratene Flüssigkeit wird bei schwach saurer Reaktion mit Tierkohle, etwa dreiviertel Stunden gekocht und heiß filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich ein Niederschlag von Zystin, Tyrosin und Leuzin ab. Zur Trennung des Zystins von Tyrosin u. a. wird der Niederschlag in heißem 10%igem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Eis gekühlt und vom Tyrosin abfiltriert. Zu dem Filtrat wird Eisessig hinzugesetzt, doch so, daß die Reaktion noch alkalisch bleibt, ein aus Nadeln bestehender Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat von neuem mit Eisessig versetzt. Aus der stark saueren Lösung scheidet sich das Zystin in rosettenförmig übereinander gelagerten sechsseitigen Tafeln aus.

Die Menge Zystin, die man in dieser Weise aus Hornspänen erhält, beträgt etwa 6%[2]) des angewendeten Materials, aus Schafwolle lassen sich 7,3%[3]), aus Menschenhaaren bis 12—14%[4]), aus Schweineborsten 7,22% gewinnen. Im Vergleich zu diesen schwefelreichen Keratinen (s. Kap. 48) ist die Ausbeute aus echten Eiweißstoffen nur gering. Kristallisiertes Eieralbumin liefert 0,2%[5]), Gliadin aus Weizenkorn 0,45%, Glutenin 0,02%; aus Leukosin und Exzelsin ließ es sich nicht gewinnen[6]).

Die Zystinpräparate, die bei der Hydrolyse der Hornsubstanz gewonnen wurden, waren nicht einheitlich. Neben sechseckigen Kristallen, welche denen entsprechen, die sich bei der Zystinurie aus Harn abscheiden, fanden sich tyrosinähnliche Nadeln[7]). Es wechselte auch das optische Verhalten der Präparate. Sie drehten bald stärker, bald schwächer links, zuweilen auch rechts, letzteres, wenn das Präparat in Nadeln kristallisierte. Sieht man von einer Verunreinigung des Zystins mit Tyrosin ab, so kann dieses Verhalten darauf beruhen, daß aus dem Eiweiß zwei stereoisomere Zystine entstehen, deren Struktur durch die folgenden Formeln ausgedrückt wird.



α-Zystin



β-Zystin (Isozystin).

---

1) E. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 15 (1903).

2) K. A. H. Mörner a. a. O.

3) E. Abderhalden-Voitinovici, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 348 (1907).

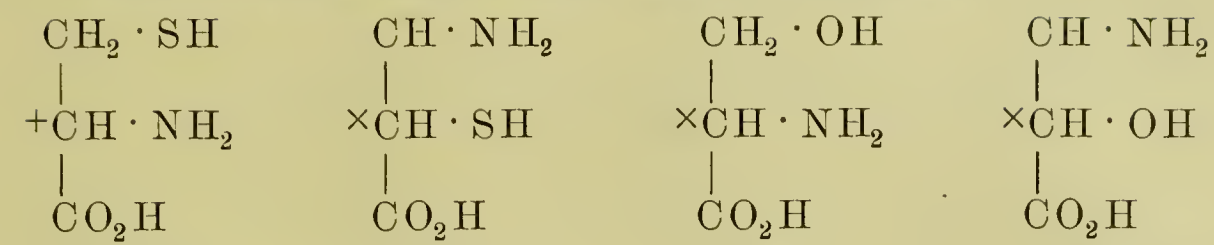
4) Hans Buchtala, Zeitschr. f. physiol. Chem, **52**, 474, (1907).

5) E. Abderhalden-Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 30 (1905).

6) Th. B. Osborne-S. H. Clapp, The Americain Journ. of Physiol. **17**, 233 (1906), **19**, 60 (1907).

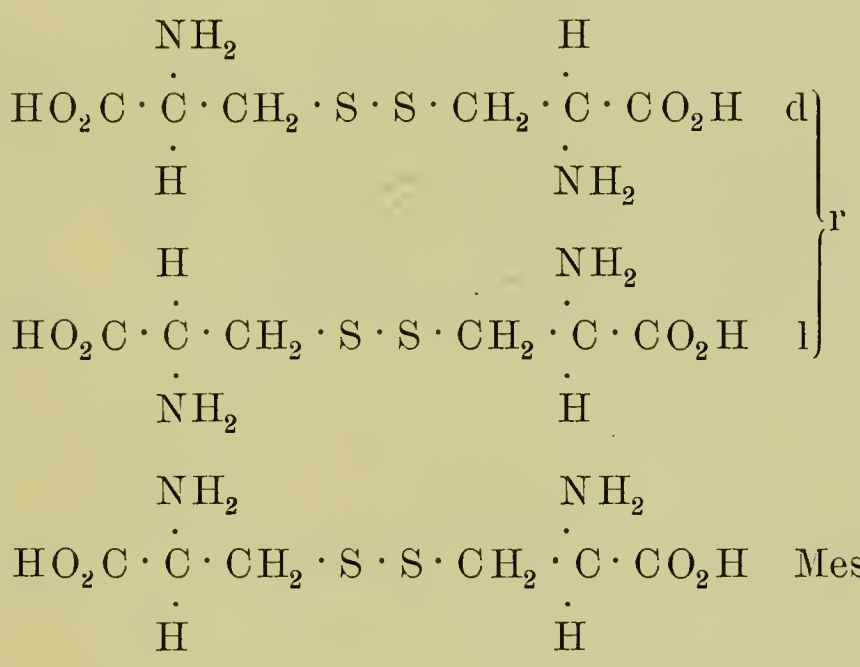
7) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 595 (1899).

Sie sind Oxydationsprodukte zweier Zysteine.



Das eine entspricht dem Serin, das andere dem Isoserin.

Jedes der beiden Zystine enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und kann ähnlich der Weinsäure in 4 stereoisomeren Formen vorkommen, einer rechts-, einer linksdrehenden, einer razemischen und einer Mesoform, wie dies die folgenden Formeln für das α-Zystin zeigen[1]).



Die Zystine verhalten sich ähnlich wie die Aminosäuren. Sie bilden als Säuren mit Basen Salze[2]). Zur Abscheidung des Zystins besonders geeignet ist Fällung mit Merkuriazetat. Die Zystine bilden Ester, die als Chlorhydrate gut kristallisieren. Auch mit Säuren vereinigen sie sich zu kristallisierenden Salzen. In die Aminogruppen können durch Benzoylchlorid, Naphthalinsulfochlorid usw. die entsprechenden Reste eingeführt werden[3]). Es entstehen Derivate, die, wie bei den Aminosäuren zur Abscheidung des Zystins, im besonderen auch aus dem Harn, geeignet sind. Durch Anlagerung von Zyansäure entsteht die Hydantoinsäure, von Phenylzyanat oder Naphthylzyanat die entsprechenden Hydantoinsäuren bezw. Hydantoine.

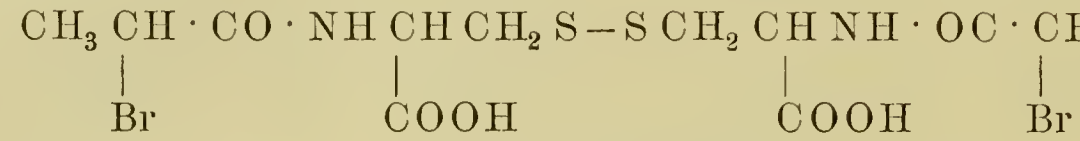
---

[1]) E. Fischer-Umetaro Suzuki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4575 (1904).

[2]) C. Neuberg und P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 500 (1905).

[3]) K. Brenzinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 552 (1892). F. Suter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 562 (1895). Friedmann a. a. O., E. Fischer und Umetaro Suzuki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 405 (1903). A. J. Patten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 350 (1903).

Zystin reagiert mit 2 Mol. Chlorazetylchlorid, Brompropionylchlorid α-Bromisokapronylchlorid u. a. Aus den sich hierbei bildenden Chloriden entstehen bei Behandlung mit Ammoniak Peptide[1]), die in den entsprechend verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.



Brompropionylzystin.

r-α-Zystin entsteht aus optisch aktivem Zystin durch Erhitzen mit Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 165°. Es kristallisiert in tyrosinähnlichen Nadelbüschen oder Kugeln. Es zersetzt sich bei etwa 260°. 1 Tl. löst sich in 3070 Tl. Wasser, leicht löslich in Alkalien, besonders Ammoniak.

l-α-Zystin (Proteinzystin) kristallisiert aus verdünntem Ammoniak in sechsseitigen Tafeln, zersetzt sich oberhalb 258—261°, 1 Tl. löst sich in 8840 Tl. Wasser von 17° C, $[\alpha]_D$ in salzsaurer Lösung — 224°. Seine Konfiguration entspricht der des natürlichen Serins und Alanins.

Phenylzyanat Schmp. 160°, sein Anhydrid Schmp. 119°, Benzoylverbindung Schmp. 182—184°, β-Naphtalinsulfoverbindung Schmp. 214—215°.

d-α-Zystin wird aus r-Zystin vermittelst Penicillium glaucum erhalten.

r-β-Zystin, undeutlich kristallinisch, schmilzt unter Aufschäumen bei 185°, löst sich in Säuren und Alkalien, gibt schon mit kalter alkalischer Bleilösung Schwarzfärbung (α-Zystin erst beim Erwärmen).

l-β-Zystin kristallisiert in Nadeln, schmilzt unter Aufschäumen bei 190—192°, dreht in salzsaurer Lösung $[\alpha]_D$ — 206°, Phenylzyanat Schmp. 170—172, Benzoylverbindung Schmp. 157—159, β-Naphthalinsulfoverbindung Schmp. 226 bis 230°.

Gibt als Verbindung vom Typus $R \cdot CH_2NH_2$ die Hydroxamprobe[2]).

Die Zysteine entstehen, wenn man Zystin in Salzsäure löst und in die Lösung etwas Zinnfolie hineinbringt[3]). Behandelt man dann die entsprechend verdünnte Lösung mit Schwefelwasserstoff und dampft ein, so kristallisiert salzsaures Zystein.

Durch Eisenchlorid wird α-Zystein wieder zu α-Zystin oxydiert, hierbei färbt sich die Lösung vorübergehend tief indogoblau.

Die Zysteine bilden mit Säuren, besonders Salz- oder Jodwasserstoff kristallisierende Salze. Ihr Verhalten zu Basen ist teils durch die Karboxyl-, teils durch die Hydrosulfidgruppe bedingt. Wie die Zystine lösen sich die Zysteine leicht in Alkalien. Hierbei wird aber, besonders leicht beim Erwärmen Schwefel abgespalten. Ähnlich wie bei Merkaptanen (s. u.) lagern sich Metallsalze, im besonderen Quecksilbersalz an das Schwefelatom.

α-Zystein[4]) gibt mit Sublimat

$$(CH_2 . S(HgCl) \cdot [CH(NH_2)HCl] \cdot CO_2H)_2 HgCl_2$$

---

[1]) E. Fischer und Umetaro Suzuki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4575 (1904). E. Fischer u. Karl Raske, ebenda **40**, 893 (1908).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 710 (1903).

[3]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 299 (1883).

[4]) F. Suter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 562 (1895). C. Neuberg-P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 488 (1905).

β-Zystein $CH_2(NH_2) \cdot CH \cdot S \cdot COO \cdot HgCl_2$ (Hg)

Der Wasserstoff der Hydrosulfidgruppe läßt sich durch Alkoholradikale ersetzen.

Äthyl-α-Zystein $CH_2(SC_2H_5) \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ Schmp. 228—230° $[\alpha]_D$—25,9

Äthyl-β-Zystein $CH_2(NH_2) \cdot CH(SC_2H_5) \cdot CO_2H$ Schmp. 164—166°.

Benzyl-α-Zystein $CH_2(SCH_2 \cdot C_6H_5) \cdot CH(NH_2)CO_2H$ Schmp. 226—228°

Benzyl-β-Zystein $CH_2(NH_2) \cdot CH(SCH_2 \cdot C_6H_5) \cdot CO_2H$ Schmp. 213°.

Die Synthesen der Zysteine seien durch die folgenden Formeln angedeutet

Synthese von r-α-Zystein[1]) bezw. Zystin

$HCO_2 \cdot C_2H_5$	HCO	CH_2OH	CH_2SH
$CH_2NHCOC_6H_5$	$CH \cdot NHCOC_6H_5$	$CHNHCOC_6H_5$	$CH \cdot NH_2$
$CO_2 \cdot C_2H_5$	$CO_2 \cdot C_2H$	$CO_2C_2H_5$	$COOH$
Kondensation von Ameisensäureester und Hippursäureester	Formylhippursäureester reduziert zu	Monobenzoylserinester, mit Phosphorpentasulfid und Kochen mit Salzsäure	Zystein, durch Eisenchlorid in r-Zystin.

Synthese von r-β-Zystein (Isozystein) und β-Zystin (Isozystin)[2])

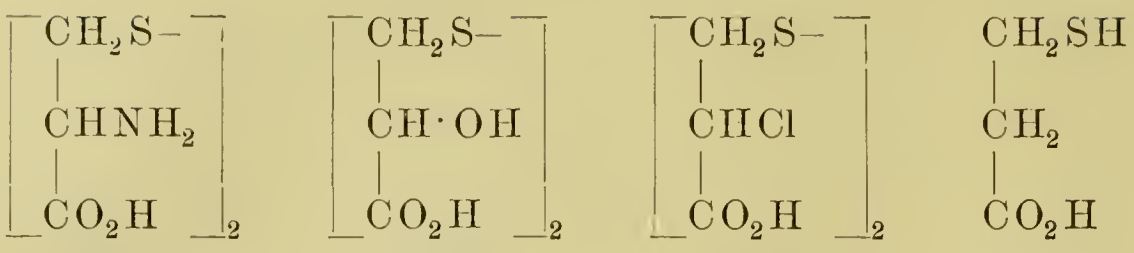
$CH_2 - NH$	$CH_2 - NH$	$CH_2 - NH$	CH_2NH_2
$CH_2 \quad CO$	$CHBr \quad CO$	$CH \cdot SCN \quad CO$	$CHSH$
$CO - NH$	$CO - NH$	$CO - NH$	$COOH$
Dihydrouracil (β-Laktylharnstoff)	Bromdihydrouracil durch Rhodankalium	Rhodanverbindung durch Salzsäure bei 170° in	β-Zystein (Isozystein) durch Jod in β-Zystin.

Durch Einwirkung von Baryumnitrit auf schwefelsaures Zystin entsteht die Dioxydithiolaktylsäure[3]) (Desaminozystin).

Durch Behandlung mit Kaliumnitrit und Salzsäure läßt sich, wie in anderen Aminosäuren, so auch im Zystin die Aminogruppe gegen Chlor austauschen[4]). Hierbei entsteht aus dem α-Zystin eine Dichlordithiolaktylsäure, welche durch Zinkstaub und Salzsäure zur β-Thiomilchsäure reduziert wird.

---

1) E. Erlenmeyer jun., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 2721 (1903).
2) S. Gabriel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 630 (1905).
3) C. Neuberg-E. Ascher, Biochem. Zeitschr. **1**, 380 (1906), **5**. 451 (1907).
4) Jochem, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 119 (1900). Friedmann a. a. O.

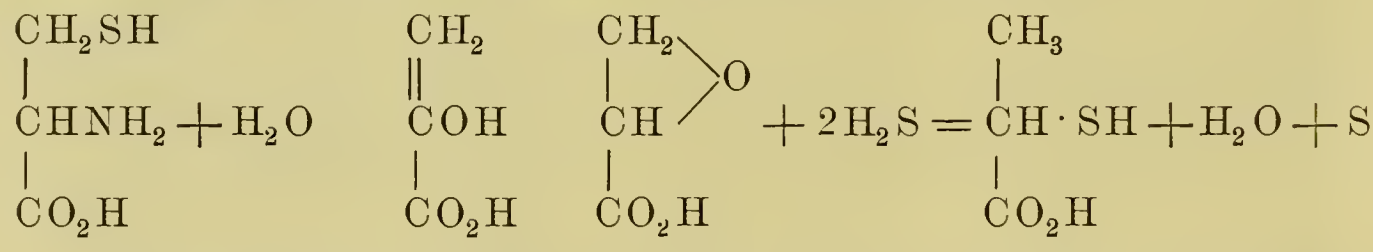


α-Zystin | Dioxy-β-Dithiolaktylsäure | Dichlor- | β-Thiomilchsäure

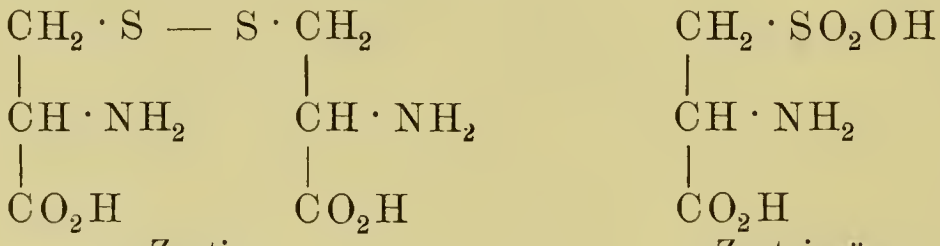
Beim vorsichtigen Erhitzen von α-Zystin entsteht unter CO_2-Abspaltung Diaminoäthandisulfid $[NH_2 \cdot CH_2CH_2S]_2$.

Die Thiomilchsäuren haben bei der Frage nach der Konstitution der im Eiweiß enthaltenen Zystingruppe eine Rolle gespielt.

Bei der hydrolytischen Spaltung des Zysteins, das aus dem Zystin von Hornspänen stammt, entstehen nämlich nebeneinander α- und β-Thiomilchsäure[1]), von letzterer je nach den Bedingungen mehr oder weniger. Das sieht so aus, als ob tatsächlich im Eiweißmolekül α- und β-Zystin enthalten sind. Die Beobachtung berechtigt aber nicht zu diesem Schluß. Denn wenn man α-Zystein mit Salzsäure auf 145° erhitzt, so entsteht auch α-Thiomilchsäure[2]). Ihre Bildung erklärt sich durch intermediäre Bildung von Brenztraubensäure, die mit gleichzeitig entstandenem Schwefelwasserstoff reagiert.



Von größerer Bedeutung erwies sich die Oxydation des Zystins. Wie in den Merkaptanen, läßt sich in den α-Zysteinen die Hydrosulfidgruppe zur Sulfongruppe oxydieren. Behandelt man Zystein oder Zystin mit Brom, so entsteht, in letzterem Falle unter Lösung der Disulfidbindung, Zysteinsäure[3]).



α-Zystin | Zysteinsäure

Die Zysteinsäure verhält sich wie eine einbasische Säure. Die Säure selbst dreht rechts, das Barytsalz links. Zur Abscheidung ist die Kupferverbindung geeignet.

Durch die Überführung in die Zysteinsäure ist, zusammen mit der Synthese, die Konstitution des aus dem Eiweiß und

---

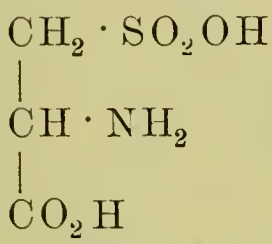
[1]) K. A. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 349 (1904) s. dort Beschreibg. ihrer Eigenschaften.

[2]) E. Friedmann - J. Baer, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 330 (1906).

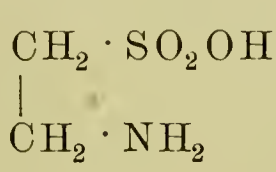
[3]) E. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 1 (1902).

Harn gewonnenen Zystins als α-Zystin vollkommen sichergestellt.

Die Zysteinsäure bildet aber weiter auch das Mittelglied zwischen Zystin und einem anderen, lange bekannten, schwefelhaltigen Körper des tierischen Organismus, dem Taurin $C_2H_7O_3NS$. Seinem Schwefel- und Stickstoffgehalt nach mußte auch dieser Körper aus dem Eiweiß stammen. Wie er entstand zeigte E. Friedmann. Er wies nach, daß Zysteinsäure unter Kohlensäureabspaltung in Taurin übergeht, wenn sie in wässeriger Lösung auf 235—240° erhitzt wird.



α-Zysteinsäure



Taurin

Gleichzeitig mit Friedmann hatte C. Neuberg[1]) durch Oxydation des α-Zystins mit Salpetersäure Isäthionsäure

$$HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_2H$$

erhalten und damit auf eine Verwandtschaft von Zystin und Taurin hingewiesen.

4. Taurin $C_2H_7O_3NS$.

Taurin findet sich frei nur in den Muskeln von Mollusken[2]), z. T. gleichzeitig mit Glykokoll und zwar sowohl bei Azephalen, (Ostrea, Pekten, Mytilus u. a.) wie bei Kephalopoden (Octopus), reichlich im Blute des Hais, in kleiner Menge in den Organen von Rochen, dagegen nicht in den Organen der Knochenfische.

Gepaart mit Cholalsäure ist das Taurin als Taurocholsäure, zusammen mit wechselnden Mengen von Glykocholsäure, der entsprechenden Glykokollverbindung, ein Bestandteil der Galle. Durch Kochen mit Salzsäure wird die Tauro- wie die Glykocholsäure in ihre Paarlinge gespalten.

$$\underset{\text{Taurocholsäure}}{C_{23}H_{39}O_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_2OH} + H_2O =$$

$$\underset{\text{Cholalsäure}}{C_{23}H_{39}O_3 \cdot CO_2H} + \underset{\text{Taurin}}{NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_2OH}$$

Darstellung von Taurin und Glykokoll aus Galle[3]). Fünf Teile Rindergalle werden mit einem Teil konzentrierter Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19 mehrere Stunden lang gekocht, bis die sich als schwarze, harzige Massen ausscheidenden Dyslysine beim Ausziehen in Fäden spröde werden und die klar gewordene Flüssigkeit nicht mehr die Pettenkofersche Reaktion gibt.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3161 (1902).

[2]) G. Städeler-Th. Frerichs, Zeitschr. f. prakt. Chem. **73**, 48 (1858). Agnes Kelly, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 377 (1904). L. B. Mendel, ebenda **5**, 582 (1904). M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 477 (1905).

[3]) S. Tauber, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 323 (1904).

Man läßt erkalten, gießt von den Dyslysinen ab, engt stark ein, filtriert die noch warme Flüssigkeit von dem auskristallisierten Kochsalz ab, dampft das dunkelbraune Filtrat mit Tierkohle auf ein kleines Volumen ein und befreit mittelst Durchleiten von Wasserdampf möglichst von Salzsäure. Das Filtrat wird — eventuell nach Behandlung mit Bleikarbonat und Entfernung des Chlorbleis — zur Trockne eingedampft, das salzsaure Glykokoll mit 5% Salzsäure haltendem Alkohol (nicht Alkohol allein!) extrahiert, aus der Lösung des Rückstandes in 5% Salzsäure das Taurin mit der zehnfachen Menge absoluten Alkohols in weißen Kristallen gefällt und durch Umkristallisieren aus heißem Wasser, eventuell unter Zusatz von etwas absolutem Alkohol gereinigt.

Das Taurin, $C_2H_7O_3NS$, kristallisiert in farblosen, vier- oder sechsseitigen Prismen, löst sich leicht in heißem, weniger in kaltem Wasser, ist löslich in wasserhaltigem Alkohol, besonders beim Erwärmen, unlöslich in absolutem Alkohol und Äther. Seine Lösungen reagieren neutral. In Alkalien löst es sich leichter als in Wasser, bildet aber weder mit Säuren noch Basen beständige Salze. Trägt man in seine heiße, wässerige Lösung frisch gefälltes Quecksilberoxyd ein, so fällt eine Verbindung von Taurin und Quecksilberoxyd aus[1]).

Als Abkömmlinge des Zystins haben sich auch das Methyl- und Äthylmerkaptan und das Äthylsulfid erwiesen. Sie treten unter gewissen Verhältnissen im Harn auf.

5. Merkaptane.

Als Merkaptane bezeichnet man die den Alkoholen entsprechenden Alkylsulfhydrate (Thioalkohole, Thiole).

Der Chemiker erhält sie aus den Halogenalkylen durch Einwirkung von alkoholischem Kaliumsulfhydrat oder durch Destillation von ätherschwefelsauren Salzen mit wässerigem Kaliumsulfhydrat.

Äthylchlorid Kaliumhydrosulfid

Äthylschwefelsaures Kalium Kaliumhydrosulfid

Die Merkaptane sind flüchtige Flüssigkeiten, die durch ihren außerordentlich unangenehmen Geruch ausgezeichnet sind. Von Äthylmerkaptan genügt noch eine Menge von $^1/_{460000000}$ mg zur Geruchswahrnehmung, eine Menge, die 250mal kleiner ist als die kleinste durch die Spektralanalyse erkennbare Menge Natrium.

Der Wasserstoff in der Sulfhydratgruppe der Merkaptane ist beweglicher als in den Alkoholen. Die Merkaptane lösen sich in Alkalien und lassen sich aus diesen Verbindungen durch Säuren wieder abscheiden. Eine besondere Neigung zeigen sie zur Verbindung mit Quecksilber. Mit Quecksilberoxyd entstehen die aus Alkohol kristallisierbaren Quecksilbermerkaptide (Corpus mercurio aptum)

$$2\,C_2H_5 \cdot SH + HgO = (C_2H_5S)_2Hg + H_2O$$

Ähnliche Verbindungen bilden sich mit Blei und Kupfer.

---

1) J. Lang, Jahresber. f. Tierchem. **6** (1876), 74.

Geringe Mengen von Merkaptan entstehen, wie bereits erwähnt, neben Schwefelwasserstoff aus den organischen schwefelhaltigen Bestandteilen des Harns, wenn er durch bestimmte Bakterien zersetzt wird[1]).

Methylmerkaptan[2]) entsteht aus Eiweiß beim Schmelzen mit kaustischen Alkalien sowie durch Fäulnis von Eiweiß. Seine Entstehung ist aufgeklärt durch die Beobachtung, daß es sich auch bei der Fäulnis von Zystin bildet. Es sind also die zystinliefernden Gruppen des Eiweißes, aus denen sich Methylmerkaptan bei der Fäulnis von Eiweiß bildet.

Auch beim Kochen verschiedener Kohlarten mit Wasser entweichen mit den Wasserdämpfen kleine Mengen von Merkaptan[3]). Aus was für Verbindungen es hier entsteht, ist bisher nicht festgestellt (vergl. S. 379).

In Spargeln ist eine schwefelhaltige Substanz enthalten, von welcher der Stoff (Merkaptan?) herrührt, welcher dem Harn nach Genuß von Spargeln den bekannten unangenehmen Geruch verleiht[4]).

Nachweis des Merkaptans. Die merkaptanhaltigen Dämpfe werden durch Vorlagen geleitet, welche eine 3%ige Quecksilberzyanidlösung enthalten. Hierdurch wird Schwefelwasserstoff und Merkaptan zurückgehalten, während Äthylsulfid (s. u.) hindurch geht und gegebenenfalls in einer weiteren Vorlage von 5%iger Sublimatlösung festgehalten wird. Der im Quecksilberzyanid entstandene Niederschlag kann mit verdünnter Salzsäure zerlegt und das freigewordene Merkaptan in eine Lösung von essigsaurem Blei eingeleitet werden, in der das charakteristisch kristallisierende Merkaptanblei entsteht.

Zur Bestimmung sammelt man den in Wasser nicht ganz unlöslichen Bleiniederschlag, zerlegt ihn mit Salzsäure und leitet das Merkaptan in eine Jodlösung, die man vor und nach dem Versuch mit unterschwefligsaurem Natrium titriert.

6. Sulfide.

Wie die Merkaptane („Thiole") den Alkoholen, so entsprechen die Sulfide den Äthern:

$CH_3 \cdot OH$	$CH_3 \cdot O \cdot CH_3$
$CH_3 \cdot SH$	$CH_3 \cdot S \cdot CH_3$

Sie können aus den Äthern durch Behandeln mit Phosphorpentasulfid oder durch doppelte Umsetzung aus den Halogenalkylen oder alkylschwefelsauren Salzen und Kaliumsulfid erhalten werden.

$$C_2H_5\left|\begin{matrix}Br & K\end{matrix}\right|SH \qquad C_2H_5\left|\begin{matrix}J & K\\ & \\ C_2H_5 & J\ K\end{matrix}\right|S \qquad C_2H_5\left|\begin{matrix}SO_4K & K\\ & \\ C_2H_5 & SO_4K\ K\end{matrix}\right|S$$

[1]) J. P. Karplus, Virchows Archiv **131**, 210 (1893).
[2]) N. Sieber-M. Schoubenko, Arch. de l'Inst. d. St. Petersbourg **1**, 315 (1902). M. Rubner, Arch. f. Hygieine, **19**, 136 (1893). J. Wohlgemuth Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 469 (1905). E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 583 (1895).
[3]) F. Niemann, Arch. f. Hygiene **19**, 126 (1893).
[4]) M. Nencki, Arch. f. experim. Pathol. **28**, 206 (1891).

Die Sulfide sind Flüssigkeiten, die sich mit Wasser nicht mischen und beträchtlich höher sieden als die entsprechenden Merkaptane. Sie vereinigen sich mit der Halogenverbindung der Metalle zu gut kristallisierbaren Verbindungen, z. B. $(C_2H_5)S \cdot HgCl_2$. Mit Brom und Jod liefern sie kristallinische Additionsprodukte, z. B. $(C_3H_5)_2SBr_2$, $(C_2H_5)_2SJ_2$. In konzentrierter Schwefelsäure gelöst, werden sie durch Salpetersäure zu Sulfoxyden oxydiert. Durch rauchende Salpetersäure oder Permanganat entstehen Sulfone.

$C_2H_5 > S$
C_2H_5
Diäthylsulfid

$C_2H_5 > SO.$
C_2H_5
Diäthylsulfoxyd

$C_2H_5 > SO_2$
C_2H_5
Diäthylsulfon

Das Äthylsulfid entsteht neben Merkaptan bei der Fäulnis von Zystin. Läßt man die Fäulnisgase durch eine Vorlage mit Quecksilberzyanid und dann durch eine mit Sublimat streichen, so entsteht, nachdem in der ersteren das Merkaptan zurückgehalten worden war, in letzterer ein weißer Niederschlag von $C_4H_{10}S \cdot HgCl_2$.

Äthylsulfid ist im Harn der Hunde, besonders nach Fütterung mit Fleisch, enthalten [1]), nicht frei, sondern in Form einer Verbindung, aus der es erst beim Erwärmen mit Alkalien abgespalten wird. Diese Verbindung läßt sich aus dem Harn durch Phosphorwolframsäure fällen und nach Zersetzung dieses Niederschlages mit Schwefelsäure durch Wismuthkaliumjodid abscheiden. Sie ist vermutlich ein Salz der Diäthylmethylsulfiniumbase $(C_2H_5)_2S(CH_3)OH$ und tritt im Harn auch nach Fütterung von Äthylsulfid auf. Sie entsteht vielleicht in der Weise, daß sich im Darm bei der Eiweißfäulnis, möglicherweise aber auch im Stoffwechsel Äthylsulfid bildet und dieses nachträglich methyliert wird [2]).

7. Bildung und Umwandlung des Zystins im Stoffwechsel.

Entsprechend den Anschauungen, die wir uns über die Entstehung von Aminosäuren im Stoffwechsel gebildet haben, liegt es sehr nahe, anzunehmen, daß die Zystine, schwefelhaltige Aminosäuren, wie sie gleich jenen bei der hydrolytischen Spaltung der Eiweißstoffe entstehen, so auch im Stoffwechsel bei der Zersetzung des Eiweißes sich bilden, und dies ganz allgemein, nicht nur bei solchen Individuen, wo Zystin im Harn auftritt.

Diese Vorstellung erhielt eine experimentelle Grundlage durch die überraschende und wichtige Entdeckung von E. Baumann [3]), daß nach Eingabe von Brom, Chlor und Jodbenzol linksdrehende, schwefelhaltige Säuren im Harn auftreten, die sich als Abkömmlinge des Zystins erwiesen.

---

[1]) John J. Abel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 252 (1895).
[2]) C. Neuberg und Grosser, Centralblatt f. Physiol. **19**, (1905) 316.
[3]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 190 (1883). E. Baumann und C. Preusse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 806. M. Jaffé, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 1072. E. Baumann und Schmitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 586 (1895). W. Mc. Kim Marriott und C. G. L. Wolf, Biochem. Zeitschr. **7**, 221 (1907).

Wegen ihrer Fähigkeit, mit Alkalien Merkaptan abzuspalten, wurden sie als Merkaptursäuren bezeichnet. Ihre Zusammensetzung entspricht der folgenden Formel [1]):

$$(C_6H_4Br)S \cdot CH_2 \cdot CH(NHCO\,CH_3) \cdot CO_2H$$

Bromphenylmerkaptursäure

Im α-Zystin ist das Wasserstoffatom des Sulfhydryls ersetzt durch den Rest des Brombenzols, in die Aminogruppe ist statt eines Wasserstoffatoms der Azetylrest eingetreten. Durch die Eingabe der Monohalogenderivate des Benzols — auch die des Naphtalins wirken ähnlich, wenn auch schwächer — läßt sich also gewissermaßen experimentell eine Art Zystinurie erzeugen. Man kann sich vorstellen, daß das im Stoffwechsel entstehende Zystin durch die Verbindung mit dem aromatischen, halogenhaltigen Rest unangreifbar für die oxydierenden Kräfte des Organismus wird, ähnlich wie der Rest des Zuckers durch Paarung mit Chloral, Kampfer etc.

Für gewöhnlich aber wird das Zystin weiter umgewandelt. Im normalen Harn läßt es sich nicht nachweisen. Auch wenn man einem Hunde oder Kaninchen Zystin zu fressen gibt, geht es nicht unverändert in den Harn über; ein Teil seines Schwefels wird zu Schwefelsäure oxydiert, ein kleiner Teil von ihm erscheint als unterschwefligsaures Natrium, der Rest in organischer Bindung [2]).

Die Umwandlungen des Zystins im Organismus lassen sich nun noch weiter verfolgen. Nach dem, was wir oben über die Beziehungen des Zystins zum Taurin erfahren haben, ist es fast selbstverständlich, daß auch im Organismus Taurin aus ihm entsteht, das als Taurocholsäure durch die Galle ausgeschieden wird. Der Nachweis hierfür ist beim Kaninchen ziemlich leicht zu erbringen. Nach Eingabe von Zystin nimmt bei ihm der Schwefelgehalt in der Leber und in der Galle zu. Beim Hunde tritt unter gewöhnlichen Verhältnissen eine Zunahme nicht ein. Da das Taurin als Taurocholsäure ausgeschieden wird, kann nämlich eine solche Ausscheidung nur erfolgen, wenn zur Bindung des Taurins eine genügende Menge Cholalsäure zur Verfügung steht. Dies ist beim Hunde im Gegensatz zum Kaninchen nicht der Fall. Bei ihm wird stets verhältnismäßig mehr Zystin im Stoffwechsel gebildet, als Cholalsäure in der Leber. Er verfügt stets über einen größeren Vorrat an Zystin. Von dem in der Nahrung aufgenommenen Schwefel erscheinen bei Eiweißfütterung nur 8—30 % in der Galle [3]). Bei Zufuhr von Zystin wird die Taurinausscheidung durch die Galle nicht gesteigert, weil die zur Bindung erforderliche Cholalsäure fehlt. Das ergibt sich daraus, daß man

---

[1]) E. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **4**, 486 (1904).

[2]) Stadthagen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 129 (1885). E. Baumann und E. Goldmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 254 (1888), **9**, 260 (1885). L. Blum, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. **5**, 1 (1904). J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 81 (1903). E. Abderhalden und S. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 187 (1905).

[3]) A. Kunkel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. **14**, 344 (1877).

bei einem Hunde durch Zufuhr von Cholalsäure die Ausscheidung von Taurocholsäure durch die Galle steigern kann. Tut man dies aber einige Zeit, so tritt ein Punkt ein, wo der Zystinvorrat des Organismus sozusagen erschöpft ist und Zufuhr von Cholalsäure keine Steigerung der Taurinausscheidung mehr bewirkt. Gibt man jetzt dem Hunde Zystin, so nimmt die Taurocholsäureausscheidung zu[1]).

Zystin ist also auch beim Hunde das Material, aus dem sich das Taurin der Galle bildet.

Ob bei den Wirbeltieren Taurin bei der Oxydation des Zystins nur in der Leber entsteht, bleibe unentschieden. Die Tatsache, daß sich bei manchen Wirbellosen Taurin so reichlich im Muskel findet, zeigt, daß jedenfalls auch andere tierische Gewebe als die Leber die Fähigkeit zur Taurinbildung besitzen. Daß es auch bei ihnen aus Zystin entsteht, wäre allerdings noch zu beweisen.

Im Darm der Wirbeltiere wird die Taurocholsäure, die sich hierhin mit der Galle ergießt, ebenso wie die Glykocholsäure gespalten. Taurin und Glykokoll werden wieder resorbiert. Was hierbei aus dem Taurin wird, zeigen Fütterungsversuche mit Taurin[2]).

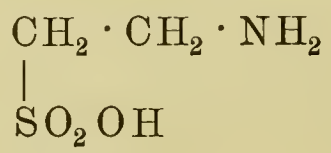
Beim Kaninchen wird das Taurin zum Teil vollkommen oxydiert. Die Menge der Schwefelsäure des Harns nimmt zu; zugleich erscheint im Harn unterschweflige Säure. Die Erscheinungen sind also die gleichen, wie nach Fütterung von Zystin.

Auch im Körper der Vögel wird das Taurin bis zur Schwefelsäure oxydiert[3]).

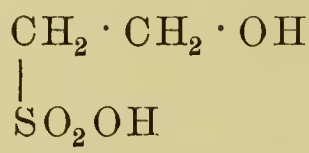
Beim Menschen und beim Hunde wird Taurin nicht weiter oxydiert, die Schwefelsäureausscheidung nimmt nicht zu, der Harn enthält keine unterschweflige Säure. Das Taurin wird zum Teil unverändert ausgeschieden, zum Teil als Uramidosäure, Taurokarbaminsäure, $HO_2S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$.

Es besteht hier in bezug auf das Verhalten des Taurins im Organismus der Fleisch- und Pflanzenfresser ein Unterschied, der uns an den in bezug auf das Verhalten des Salmiaks beim Kaninchen erinnert (S. 333). Er hat vielleicht auch denselben Grund.

Im ammoniakarmen bezw. alkalireichen Organismus des Pflanzenfressers sind die Bedingungen für eine Desaminierung des Taurins gegeben, es entsteht aus dem Taurin Isäthionsäure:



Taurin



Isäthionsäure

Diese verbrennt zu Kohlensäure, Wasser und Schwefelsäure.

---

1) G. v. Bergmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 192 (1904).
2) E. Salkowski, Virchows Archiv **58**, 460 (1873). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 744, 1312, 1191.
3) C. O. Cech, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1461.

Im ammoniakreichen und alkaliarmen Organismus des Fleischfressers kommt es entweder gar nicht oder in geringerem Umfang zur Desaminierung, es lagert sich der Rest der Karbaminsäure an die Aminogruppe. Das desaminierte Taurin, die Isäthionsäure, vermag auch der Fleischfresser zu oxydieren[1]).

Vergleicht man mit der Isäthionsäure andere Verbindungen, welche die Gruppe — SO_2OH enthalten, so zeigt sich folgendes[2]):

Es werden nicht oxydiert:

a) Ätherschwefelsäuren, z. B. $C_2H_5 \cdot OSO_2OH$ u. $C_6H_{11} \cdot OSO_2OH$.

b) Sulfonsäuren: $C_2H_5 \cdot SO_2OH$, $C_6H_5 \cdot SO_2OH$, $C_6H_4\begin{cases}NH_2\\SO_2H,\end{cases}$

$HO_2C \cdot CH_2 \cdot SO_2H$.

c) $\begin{matrix}CH_2 \cdot SO_2OH\\|\\CH_2 \cdot SO_2OH\end{matrix}$ Äthylendisulfosäure; $\begin{matrix}CH_2 \cdot SO_2 \cdot C_2H_5\\|\\CH_2 \cdot SO_2 \cdot C_2H_5\end{matrix}$ Äthylendiäthylsulfon; $CH_3CH\begin{cases}SO_2 \cdot C_2H_5\\SO_2 \cdot C_2H_5\end{cases}$ Äthylidendiäthylsulfon

Die Sulfongruppe und Sulfosäurereste an sich bieten hiernach dem Sauerstoff keine geeigneten Angriffspunkte. Nur wenn der Sulfosäurerest wie in der Isäthionsäure an eine Oxalkylgruppe oder wie in dem Taurin an eine in sie leicht überführbare Aminoalkylgruppe gebunden ist, scheint sie zusammen mit dem organischen Rest vollkommen oxydiert werden zu können.

Die bisher mitgeteilten Tatsachen beweisen, daß das Eiweiß im Stoffwechsel wahrscheinlich unter Bildung von Zystin zerfällt, daß aus dem Zystin das Taurin der Galle entsteht und daß dieses nach seiner Resorption im Darm beim Pflanzenfresser vollkommen oxydiert, beim Fleischfresser zum Teil als Taurokarbaminsäure ausgeschieden wird.

Je nach der Menge Taurin, die im Darme zur Resorption gelangt, muß sich auch die Menge des neutralen Schwefels im Harn ändern. Das zeigen sehr deutlich die Beobachtungen bei Hunden mit Gallenfistel, wo die Ausscheidung des neutralen Schwefels im Harn abnimmt. Bei ihnen gelangt keine Galle in den Darm und kein Taurin durch Resorption in den Kreislauf[3]).

Aber nicht alles Zystin, das im Stoffwechsel entsteht, muß vor seiner völligen Verbrennung das Stadium des Taurins durchlaufen. Die Beobachtung, daß nach Einführung von Zystin beim Fleischfresser nur dann eine Ausscheidung von Taurin eintritt, wenn der Organismus

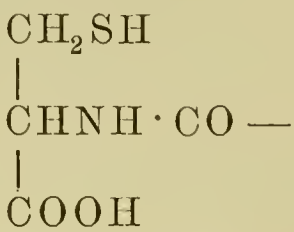
---

[1]) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 209 (1886). Virchows Archiv **66** 315, (1876).

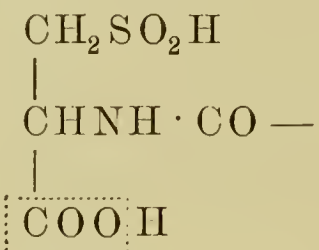
[2]) William J. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 1, 459 (1893).

[3]) A. Kunkel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 344 (1877). R. Lépine-G. Guérin, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **97**, 1074 (1883).

über eine gewisse Menge Cholalsäure verfügt, kann auf den Gedanken bringen, daß die Oxydation und Dekarboxylierung des Zystins nur erfolgt, wenn die Aminogruppe durch Bindung an die Karboxylgruppe der Cholalsäure festgelegt ist — ein Analogon zur Bildung der Glykuronsäure.

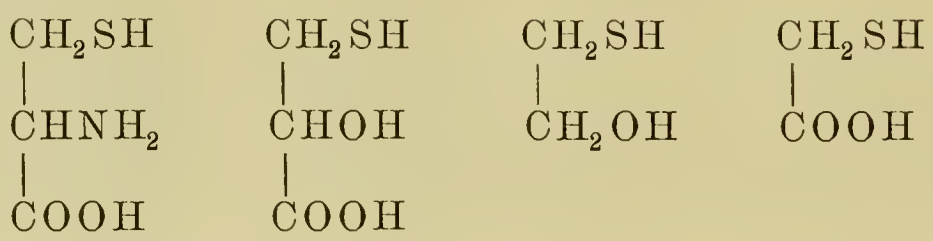


Zystincholalsäure



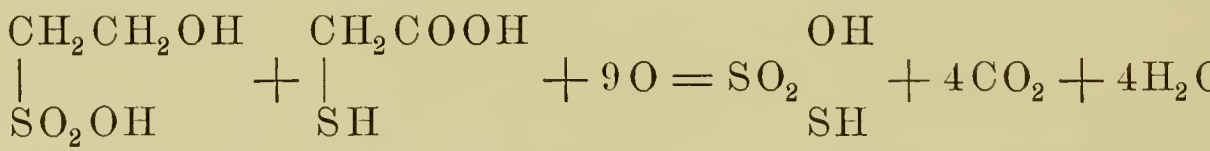
Taurocholsäure.

Ist dies nicht der Fall, so erfolgt vielleicht der Abbau über Thioglykolsäure.



Die hierbei vor sich gehende Desaminierung und Dekarboxylierung findet auch bei anderen Aminosäuren im Stoffwechsel statt. Die Thioglykolsäure ist leicht verbrennlich. Da die Sulfoessigsäure vom Organismus nicht angegriffen wird, ist es wahrscheinlich, daß die Thioglykolsäure nicht unmittelbar am Schwefel oxydiert wird. Durch Dekarboxylierung würde aus ihr Merkaptan entstehen, das wir bereits als Fäulnisprodukt des Eiweißes sowie des Zystins und gewisser Harnbestandteile erwähnt haben (S. 369).

Vielleicht steht hiermit auch das Auftreten der unterschwefeligen Säure im Zusammenhang, das man bei Kaninchen nach Eingabe von Taurin und Isäthionsäure, nach Eingabe der letzteren auch beim Hunde, beobachtet. Man könnte sie in folgender Weise formulieren,



Isäthionsäure Thioglykolsäure unterschweflige Säure

Die Bildung von unterschwefeligsaurem Natrium träte nur dann ein, wenn durch Resorption vom Darme aus Taurin in den Kreislauf gelangt und dort desaminiert wird, wie normal beim Kaninchen und beim Fleischfresser unter bestimmten Bedingungen.

Wir sehen also, daß wenn unter gewöhnlichen Verhältnissen auch nicht Zystin selbst im Harn auftritt, doch Abkömmlinge von ihm — Taurin, Taurokarbaminsäure, unterschwefeligsaures Natrium — in geringen Mengen in den Harn übergehen können. Der nicht oxydierte Schwefel des Harns findet sich also, so weit bisher bekannt, außer in Rhodanaten in schwefelhaltigen Abkömmlingen des Zystins.

Kehren wir nunmehr noch einmal zur Zystinurie zurück.

Die Bildung von Zystin ist nicht die einzige Abweichung, welche der Stoffwechsel des Zystinurikers zeigt. In einer Reihe von Fällen finden sich im Harn des Zystinurikers neben dem Zystin auch Diamine, Pentamethylendiamin (Kadaverin) und Tetramethylendiamin (Putreszin).

Als man diese Beobachtung zuerst machte, glaubte man, daß diese Basen ebenso wie das Zystin selbst durch eine eigenartige bakterielle Zersetzung des Eiweißes im Darmkanal entständen[1]). Trotz einiger Tatsachen, die man zugunsten dieser Ansicht anführen konnte, hat sich dies doch nicht als richtig erwiesen.

Der Zystinurie liegt eine Störung im Stoffwechsel zugrunde, welche sich nicht nur auf das Zystin, sondern auch auf andere Spaltungsprodukte des Eiweißes erstreckt[2]). In einem von A. Loewy und C. Neuberg beobachteten Falle von Zystinurie, in welchem der Harn α-Zystin enthielt, wurden auch andere α-Aminosäuren — Tyrosin, Leuzin, Asparagin und α-Zystin —, die beim normalen Menschen im Stoffwechsel spurlos verschwinden, nach Aufnahme vom Darm aus fast in der ganzen Menge und vollständig unverändert durch den Harn ausgeschieden. β-Zystin wurde oxydiert, ebenso wie das α-Zystin beim Normalen.

Gab man diesem Zystinuriker, dessen Harn für gewöhnlich keine Diamine enthielt, Lysin, so trat im Harn Pentamethylendiamin auf, gab man ihm Arginin, so fand sich Tetramethylendiamin. Der Zystinuriker besaß also die Fähigkeit, Arginin zu zerlegen und die Kohlensäure aus den Diaminosäuren abzuspalten. Er vermochte aber anscheinend nicht die α-Aminosäuren und die Diamine zu desaminieren. Hierbei ist es nur merkwürdig, daß er dies noch vermochte, wenn die Aminosäuren im Stoffwechsel entstanden. Denn außer dem Zystin enthielt der Harn des beobachteten Zystinurikers nicht nur keine Diamine, sondern auch keine Aminosäuren[3]).

Es kann dies Bedenken erwecken gegen die bisher vertretene Ansicht, daß im Stoffwechsel bei dem Abbau des Eiweißes stets ein vollkommener Zerfall in Aminosäuren erfolgt, wie dies bei der Spaltung des Eiweißes durch tryptische Fermente, durch die Fäulnis und bei der Hydrolyse mit Mineralsäuren der Fall ist. Es wäre möglich, daß für gewöhnlich die Oxydation vorwiegend Peptidkomplexe, die sich im Stoffwechsel bilden und vorübergehend in Verbindung mit gewissen Gruppen des Protoplasmas treten, angreift, bevor sie in Aminosäuren zerfallen. In diesen Komplexen könnten die Aminosäuren desaminiert und völlig verbrannt werden. Werden Amino-

---

[1]) Udránsky und Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 562 (1889). M. Stadthagen und L. Brieger, Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 344. S. Adeodato Garcia, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 543 (1893).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 338 (1904). Biochem. Zeitschr. **2**, 438 (1907).

[3]) Vgl. dagegen E. Abderhalden und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 468 (1905). Ch. E. Simon ebenda 357.

säuren von außen eingeführt, so werden sie normalerweise verbrannt, nachdem ihre Aminogruppe festgelegt worden ist, wie dies nach unserer Hypothese auch von der Überführung von Zystin in Taurin gilt. Die Ursache für die Zystinurie und die Diaminurie könnte die sein, daß die Fähigkeit zur Festlegung der Aminogruppe soweit geschädigt ist, daß im Organismus entstehendes Zystin und von außen eingeführte Aminosäuren und Diaminosäuren nicht mehr durch ihre Aminogruppe mit dem Protoplasma (der Leber?) verankert und deshalb nicht verbrannt werden können.

29. Kapitel.

Die schwefelhaltigen Verbindungen der Pflanzen.

Der Schwefel, den die Pflanzen zum Aufbau der Eiweißstoffe bedürfen, findet sich im Boden in Form von Sulfaten. Wie und wo die Vereinigung mit Kohlenstoff erfolgt, welche Produkte sich bilden, bevor sich der Schwefel in der zystinbildenden Gruppe mit anderen Gruppen zum Eiweißmolekül vereinigt, wissen wir nicht. Im Eiweiß haben wir anscheinend nur die Gruppe —S—S—, die durch Reduktion aus $SO_2(OH)_2$ entstanden ist. Vielleicht entstehen als erste Produkte der Assimilation Ätherschwefelsäuren.

Der umgekehrte Vorgang, Spaltung des Eiweißes und Oxydation des Schwefels zu Schwefelsäure, findet wie im Tierkörper auch in der Pflanze statt. Die Eiweißstoffe, die als Material für die Entwickelung des Keimlings in den Samen der Pflanze aufgespeichert sind, zerfallen, wie wir früher gesehen haben, bei der Keimung unter Bildung der gleichen stickstoffhaltigen Produkte, die sich auch im tierischen Stoffwechsel bilden. Der zystinbildende Komplex — ein Peptid? — ist hier bisher ebensowenig bekannt, wie bei anderen enzymatischen Spaltungen des Eiweißes. Es entsteht im Keimling durch seine weitere Oxydation wie im Tierkörper Schwefelsäure. Der Nachweis, daß beim Abbau auch Ätherschwefelsäuren[1]) entstehen, ist bisher nicht in überzeugender Weise geführt worden.

Anscheinend für besondere Zwecke des Haushaltes werden in den Kruziferen und verwandten Familien (Tropaeolum) eigenartige, schwefelhaltige Glykoside gebildet, die von bestimmten Fermenten — Myrosinen — unter Bildung von Zucker, Schwefelsäure und Senfölen zerlegt werden.

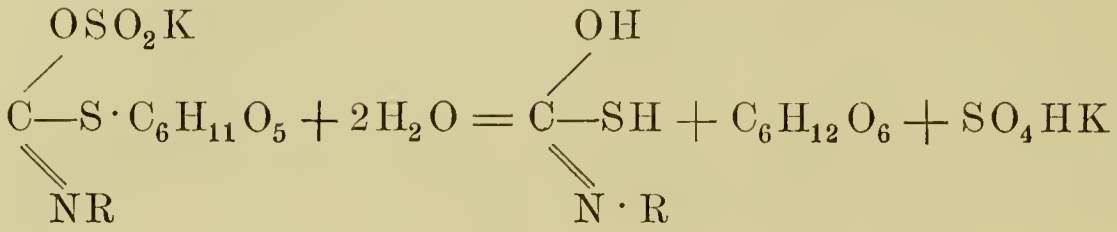
Sie sind gebaut nach dem Typus

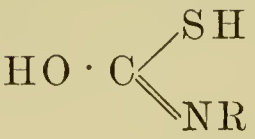
$$\begin{array}{l} \quad\;\; OSO_2K \\ \quad\;\; / \\ C-S\cdot C_6H_{11}O_5 \\ \quad\;\; \backslash \\ \quad\;\; N\cdot R \end{array}$$

in dem R das Radikal eines Alkohols der Fett- oder aromatischen Reihe bedeutet.

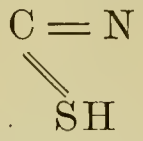
[1]) G. Tammann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 416 (1885).

Die Spaltung des Glykosids erfolgt unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser.

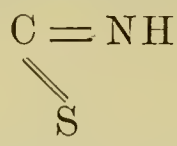


 ist unbeständig und zerfällt unter Austritt von Wasser in ein Senföl S : C : NR.

Die Senföle sind Ester der Isothiozyansäure.

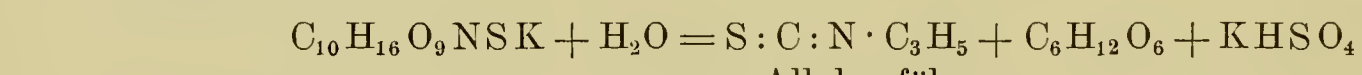


Thiozyansäure
(Rhodanwasserstoffsäure).



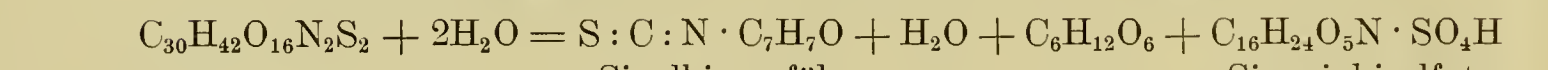
Isothiozyansäure.

Sinigrin[1]) aus schwarzem Senf und Meerrettigwurzel (Cochlearia Armoracea) zerfällt durch Myrosin in Allylsenföl, Traubenzucker und saures schwefelsaures Kalium



Allylsenföl.

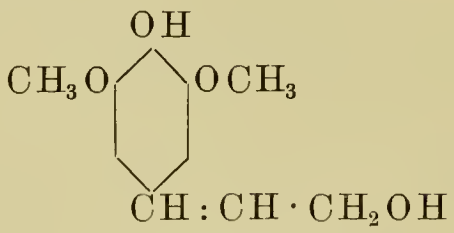
Sinalbin aus weißem Senf in Sinalbinsenföl und Sinapinbisulfat.



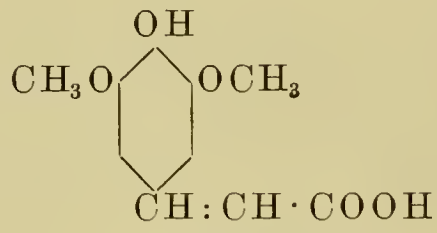
Sinalbinsenföl Sinapinbisulfat.

Das Radikal des Sinalbinsenföls ist vermutlich p-Oxybenzyl $(HO)C_6H_4 \cdot CH—$.

Das Sinapin ist eine esterartige Verbindung von Cholin und Sinapinsäure $C_{11}H_{11}O_4O \cdot C_2H_4 \cdot N(CH_3)_3 \cdot OH$. Die Sinapinsäure ist die dem Syringenin entsprechende Säure.

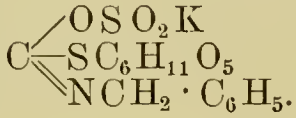


Syringenin

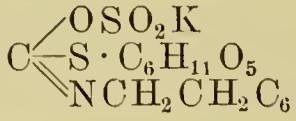


Sinapinsäure

Der Same von Tropaeolum majus und Lepidium sativum enthält

Glykotropaeolin 

Der Same von Nasturtium officinale (Brunnenkresse) und Barbaraea praecox Winterkresse) enthält

Glykonasturtiin 

---

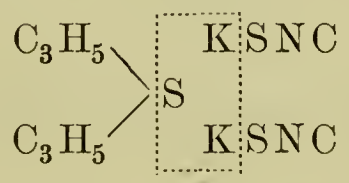
[1]) J. Gadamer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2322 (1897), **32**, 2335 (1899)

In bezug auf die Entstehung dieser Glykoside läßt sich zunächst feststellen, daß die Pflanze sie aus Zucker, Senföl und Schwefelsäure aufzubauen vermag. Denn bei der Keimung im Dunkeln werden die Glykoside gespalten, bilden sich aber, wenn die Assimilation in den grünen Blättern in Gang kommt, aus der frei gewordenen Schwefelsäure, dem Senföl und neugebildetem Zucker wieder zurück [1]).

Über die Entstehung der Senföle können wir nur Vermutungen äußern. Es liegt aber sehr nahe, an eine Entstehung aus Rhodaniden zu denken, aus denen Senföle verhältnismäßig leicht durch Umlagerung entstehen.

$CH_3 \cdot S \cdot C : N$ geht bei 180—185° über in $CH_3 \cdot N : C : S$
Methylrhodanid — Methylsenföl.

Die in den Senfölen enthaltene Alkoholgruppe kann aus Sulfiden stammen, da man Senföle aus den Sulfiden durch Einwirkung von Rhodankalium leicht erhält.

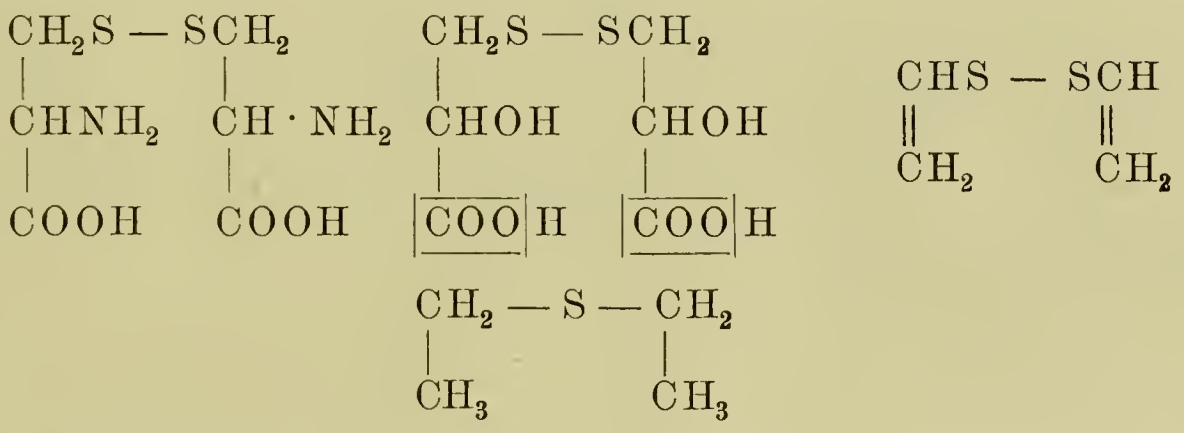


Dafür spricht auch, daß in manchen Kruziferen (Alliaria officinalis und Thlaspi arvense) neben Senföl auch Knoblauchöl, Allylsulfid $(C_3H_5)_2S$ vorkommt.

Sulfide finden sich ferner in Alliumarten. Das Knoblauchöl enthält 60 % Allylsulfid und außer diesem 6 % Allylpropyldisulfid $C_3H_5\text{-}S\text{-}S\text{-}C_3H_7$. Das Öl von Allium ursinum enthält Vinylsulfid $CH_2 : CH \cdot S \cdot CH : CH_2$ [2]).

Was die Bildung dieser Körper betrifft, so könnten die Rhodanide in der Pflanze in ähnlicher Weise entstehen, wie wir dies früher für ihre Bildung im Tierkörper wahrscheinlich gemacht haben (S. 356).

Sulfide mit zwei Kohlenstoffatomen ließen sich aus Zystin ableiten (vgl. S. 366).



Sulfide mit drei Kohlenstoffatomen setzen das Vorhandensein von Muttersubstanzen oder Synthesen voraus, die uns unbekannt sind.

---

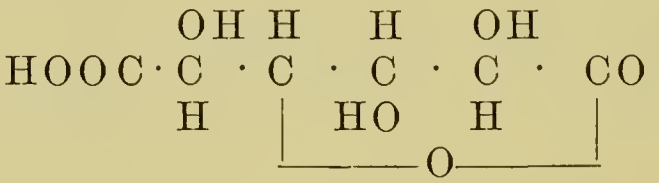
1) W. S. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 419 (1888).
2) Semmler, Arch. f. Pharm. **231**, 434 (1892), Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **241**, 90 (1887).

30. Kapitel.

Stoffe der aromatischen Reihe. 1. Das Benzol und seine Homologen. 2. Halogene der Benzolkohlenwasserstoffe. 3. Sulfosäuren. 4. Nitroverbindungen. 5. Phenole. 6. Aromatische Alkohole, Aldehyde und Ketone. 7. Die Benzoesäure und ihre Homologen. 8. Phenolkarbonsäuren. 9. Aromatische Säuren, deren Karboxylgruppe in einer gesättigten oder ungesättigten Seitenkette enthalten ist.

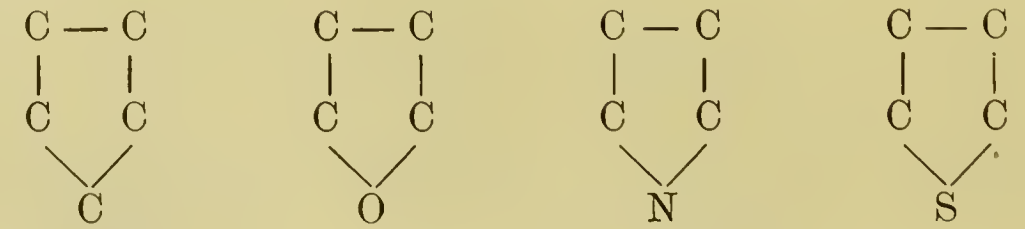
Stoffe der aromatischen Reihe.

Alle Stoffe, welche wir bisher besprochen haben, enthielten in den bei weitem meisten Fälle die Kohlenstoffatome in Form einer einfachen oder sich verzweigenden offenen Kette. Nur gelegentlich sahen wir sich die Kette ringförmig schließen, wie z. B. bei der Bildung von Laktonen, wo sich die OH-gruppe eines Moleküls mit der COOH-gruppe unter Austritt von Wasser vereinigt. In dem entstehenden Ringe sind zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff miteinander verbunden.



Schleimsäurelakton

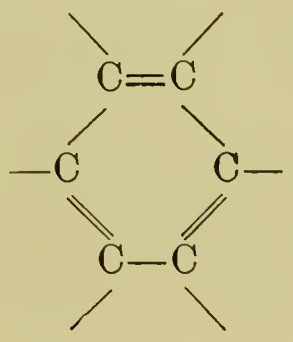
Im Pflanzenkörper und Tierkörper finden sich nun neben diesen Stoffen der „Fett- oder aliphatischen Reihe“ Stoffe, in denen die Kohlenstoffatome in Ringen enthalten sind, die entweder nur aus Kohlenstoffatomen bestehen — isozyklische Verbindung oder ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten — heterozyklische Verbindungen.



isozyklisch heterozyklisch

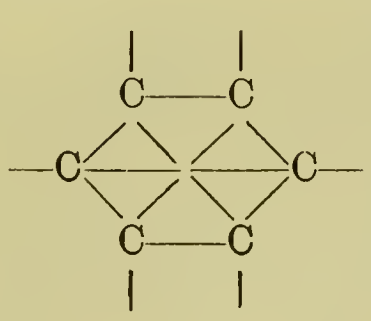
Unter den isozyklischen Verbindungen haben für den Biologen bisher das bei weitem größte Interesse die aromatischen Verbindungen.

Unter aromatischen Verbindungen versteht man Verbindungen, die sich vom Benzol ableiten und deswegen auch als Benzolderivate bezeichnet werden. Das Benzol enthält sechs Kohlenstoffatome und sechs Wasserstoffatome, von denen man nach dem Vorgange von Kekulé angenommen hat, daß sie in der folgenden Weise gebunden sind.



Zur Bindung der sechs Kohlenstoffatome würden nach Analogie mit den aliphatischen Verbindungen sechsmal je zwei Valenzen, d. h. zwölf Valenzen genügen. Von den im ganzen viermal sechs Valenzen sind aber im Benzol und seinen Abkömmlingen nur sechs mit Wasserstoff bezw. einwertigen Elementen oder Gruppen gesättigt. Es sind also noch sechs verfügbar. Man nimmt an, daß diese dazu dienen, die Festigkeit der Bindung der Kohlenstoffatome im Benzolkern zu erhöhen; sie sind es, die im Verein mit dem ringförmigen Schluß der Kohlenstoffatome den Benzolabkömmlingen besondere Eigenschaften verleihen.

Die in der Kekuléschen Benzolformel angedeuteten Doppelbindungen entsprechen aber nicht den „Doppelbindungen“, die wir von den ungesättigten Verbindungen der Fettreihe her kennen. Die Doppelbindung läßt sich nicht wie bei jenen durch Anlagerung von Halogen oder Halogenwasserstoff lösen, Auch wird im Unterschied z. B. von den ungesättigten Fettsäuren der Benzolkern der aromatischen Säuren, z. B. der der Benzoesäure C_6H_5COOH, von Permanganat oder schmelzendem Kalihydrat nicht angegriffen. Man drückt deswegen die Art der Bindung der Kohlenstoffatome im Benzolmolekül auch anders aus und vielleicht am besten durch die Claussche „Diagonalformel“.



Die aromatischen Verbindungen zeichnen sich aus durch ihr Verhalten zu konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure. Während die aliphatischen Verbindungen von diesen unter Oxydation zerstört werden, bilden die aromatischen Verbindungen mit Salpetersäure Nitroverbindung, mit Schwefelsäure Sulfosäure.

$$\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} + \underset{\text{Salpetersäure}}{(HO)NO_2} = \underset{\text{Nitrobenzol}}{C_6H_5 \cdot NO_2} + H_2O$$

$$\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} + \underset{\text{Schwefelsäure}}{(HO)SO_2(OH)} = \underset{\text{Benzolsulfosäure}}{C_6H_5 \cdot SO_2(OH)} + H_2O$$

Charakteristisch ist ferner, daß sich der Wasserstoff im Benzol und seinen Abkömmlingen leicht durch Halogen ersetzen läßt.

$$\underset{\text{Brombenzol}}{C_6H_5 \cdot Br} \qquad \underset{\text{Dibrombenzol}}{C_6H_4 : Br_2} \qquad \underset{\text{Tribrombenzol}}{C_6H_3 : Br_3} \text{ etc.}$$

Das Halogen ist fester gebunden als in den aliphatischen Verbindungen; es läßt sich nicht so leicht wie in diesen gegen andere Gruppen austauschen.

An Stelle des Wasserstoffs kann ferner eintreten die Hydroxylgruppe. Es entstehen die Phenole, die sich von den ihnen entsprechenden Alkoholen durch stärker sauren Charakter unterscheiden sowie dadurch, daß sie mit Säuren nicht direkt Ester bilden.

Besonders charakteristische Eigenschaften zeigen die Aminoderivate. Sie lassen sich durch salpetrige Säure zu Diazoverbindungen oxydieren.

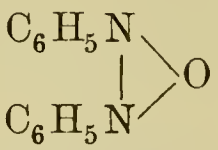
$$C_6H_5(NH_2) \cdot HNO_3 + HNO_2 = C_6H_5 \cdot N = N \cdot NO_3 + 2H_2O$$

Ihre Salze bilden mit Phenolen die intensiv gefärbten Azokörper.

$$C_6H_5 \cdot N = N \cdot Cl + C_6H_5 \cdot (OH) = C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_4 \cdot (OH) + HCl$$

eine Reaktion, die zugleich zeigt, daß H im Benzolkern besonders leicht auch durch andere organische Reste ersetzt werden kann.

Diese Azoverbindungen entstehen auch durch Reduktion aus Nitroverbindungen. Die Azokörper lassen sich weiter bis zu Aminoverbindungen reduzieren. Auch dies ist für die aromatische Reihe charakteristisch.

$C_6H_5 \cdot NO_2$		C_6H_5N $\|$ C_6H_5N	C_6H_5NH $\|$ C_6H_5NH	$C_6H_5 \cdot NH_2$
Nitrobenzol	Azoxybenzol	Azobenzol	Hydrazobenzol	Anilin

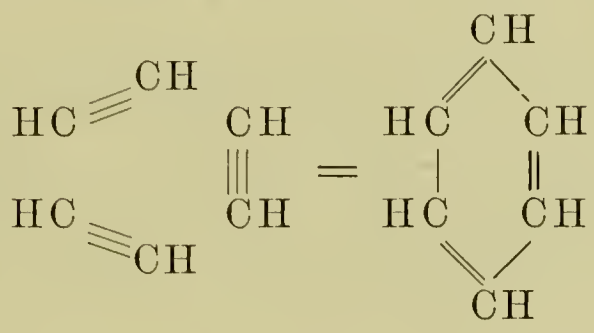
1. Das Benzol und seine Homologen.

Ähnlich wie das Methan für uns den Ausgangspunkt bei der Besprechung der Körper der Fettreihe bildete, können wir auch bei der Besprechung der Körper der aromatischen Reihe von dem einfachsten Kohlenwasserstoff dieser Reihe, vom Benzol, ausgehen.

Das **Benzol,** C_6H_6, ist eine farblose Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch, siedet bei 80^0 C, erstarrt in der Kälte kristallinisch, schmilzt bei $+ 6^0$, brennt mit leuchtender rußender Flamme und ist

ein gutes Lösungsmittel für Fette, Harze, Schwefel u. a. Viele organische Stoffe lösen sich in Benzol leichter als in Petroleumäther, ein Verhalten, das man vielfach benutzt, um organische Stoffe zu reinigen und kristallinisch zu gewinnen.

Das Benzol und seine Homologen lassen sich auf verschiedene Weise synthetisch darstellen. Benzol bildet sich unter anderem aus Azetylen bei höheren Temperaturen.



Es wird gewonnen aus den leicht siedenden Produkten, die bei der trockenen Destillation der Steinkohle entstehen. Aus dem Benzol werden seine Homologen erhalten, indem man ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Alkoholradikale ersetzt.

Von den Reaktionen, die hierzu benutzt werden, seien hier nur die beiden folgenden erwähnt (s. auch S. 396).

1. Fittigs Reaktion. Sie entspricht der Wurtzschen Reaktion (S. 23). Man läßt in ätherischer Lösung metallisches Natrium auf ein Gemisch des bromierten Kohlenwasserstoffes und des betreffenden aliphatischen Halogenalkyls wirken

$$\underset{\text{Methyljodid}}{CH_3J} + \underset{\text{Methyljodid}}{CH_3J} + 2Na = \underset{\text{Äthan}}{CH_3 - CH_3} + 2NaJ$$

$$\underset{\text{Brombenzol}}{C_6H_5Br} + \underset{\text{Äthylbromid}}{C_2H_5Br} + 2Na = \underset{\text{Äthylbenzol}}{C_6H_5 - C_2H_5} + 2NaBr$$

$$\underset{\text{Dibrombenzol}}{C_6H_4Br_2} + 2\underset{\text{Methyljodid}}{CH_3J} + 4Na = \underset{\text{Xylol}}{C_6H_4(CH_3)_2} + 4NaBr$$

$$\underset{\text{Brommesitylen}}{C_6H_3(CH_3)_3Br} + \underset{\text{Methyljodid}}{CH_3J} + 2Na = \underset{\text{Durol.}}{C_6H_2(CH_3)_4} + NaBr + NaJ$$

2. Reaktion von Friedel und Crafts. Bringt man Benzol oder seine Homologen mit einem Halogenalkyl zusammen und fügt etwas Aluminiumchlorid hinzu, so tritt unter Entwickelung von Halogenwasserstoff das Alkoholradikal an Stelle eines Wasserstoffatoms in den Benzolkern

$$C_6H_6 + C_2H_5 \cdot Br = C_6H_5 \cdot C_2H_5 + HBr.$$

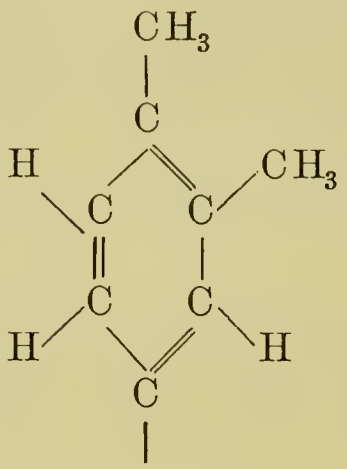
In der Reihe der homologen Benzolkohlenwasserstoffe können, wie ganz allgemein bei allen Benzolabkömmlingen, Isomerien in folgender Weise entstehen:

1. durch verschiedene Verteilung der Kohlenstoffatome auf die Seitenketten,
2. bei kohlenstoffreicheren Seitenketten durch die Struktur dieser Kette,

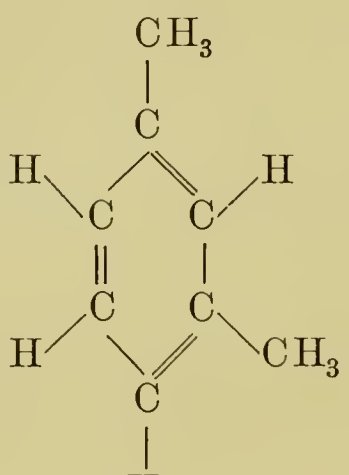
3. bei mehr als einem Substituenten durch die Stellung der Seitenketten am Benzolkern.

Es gibt nur einen Kohlenwasserstoff C_7H_8, das Toluol $C_6H_5 \cdot CH_3$, aber bereits vier Kohlenwasserstoffe C_8H_{10}, nämlich drei verschiedene Dimethylbenzole $C_6H_4(CH_3)_2$, Xylole, und ein Äthylbenzol $C_6H_5(C_2H_5)$.

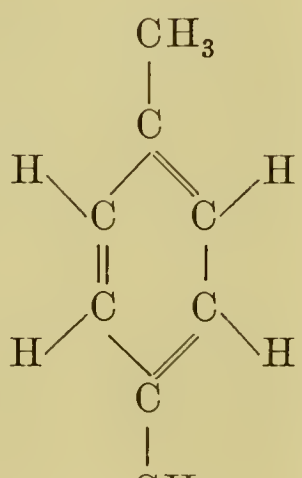
Die Isomerie der drei Xylole erklärt sich dadurch, daß in dem einen Xylol, Orthoxylol, die beiden Methylgruppen im Benzolkern an benachbarten Kohlenstoffatomen haften, im zweiten, dem Metaxylol, an zwei Kohlenstoffatomen, die durch ein drittes getrennt sind, im dritten, dem Paraxylol, an zwei einander gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen des Benzolkerns.



Orthoxylol
Dimethyl 1—2 Benzen



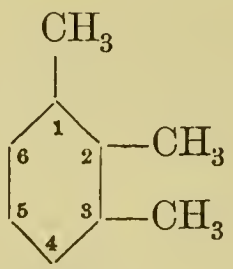
Metaxylol
Dimethyl 1—3 Benzen



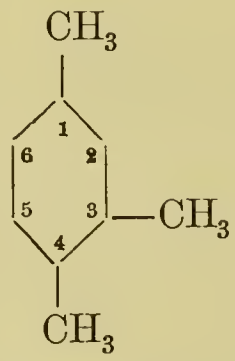
Paraxylol
Dimethyl 1—4 Benzen

Von Kohlenwasserstoffen C_9H_{12} gibt es folgende: drei Trimethylbenzole $C_6H_3(CH_3)_3$, n-Propylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$, Isopropylbenzol (Kumol) $C_6H_5 \cdot CH(CH_3)_2$, Äthyltoluol $H_3C \cdot C_6H_4 \cdot C_2H_5$.

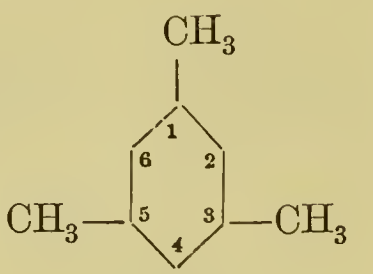
Die Isomerie der drei Trimethylbenzole erklärt sich wieder durch die Lage der Methylgruppen am Benzolkern



Hemellithol
Trimethyl-1·2·3-benzen

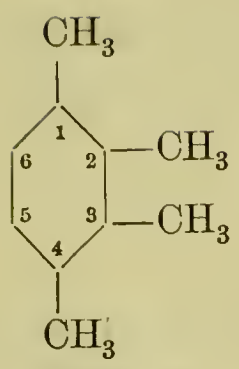


Pseudokumol
Trimethyl-1·3·4-benzen

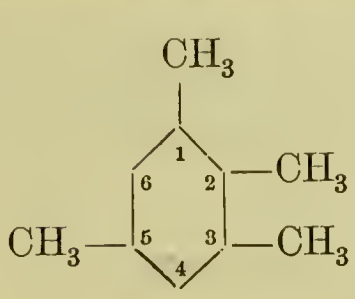


Mesitylen
Trimethyl-1·3·5-benzen

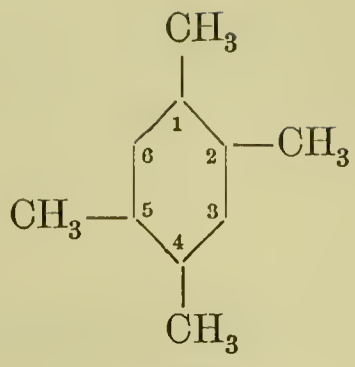
Unter den Kohlenwasserstoffen $C_{10}H_{14}$ finden sich neben anderen Isomeren drei „ortsisomere" Tetramethylbenzole.



Prehnitol
Tetramethyl-
1·2·3·4-benzen



Isodurol
Tetramethyl-
1·2·3·5-benzen



Durol
Tetramethyl-
1·2·4·5-benzen.

Entsprechende „Ortsisomerien" sind stets möglich, wenn Wasserstoffatome des Benzolkerns durch gleiche oder verschiedene Atome oder Atomgruppen (Cl, Br, J, OH, NO_2, SO_2H, Alkyl etc.) ersetzt sind.

2. Halogene der Benzolkohlenwasserstoffe.

Halogene können an Stelle von Wasserstoff sowohl in den Kern wie in die Seitenkette der Benzolkohlenwasserstoffe eintreten.

$Cl \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot Cl$
Chlortoluol	Benzylchlorid

In letzterem Falle zeigt das Halogen dieselbe Beweglichkeit wie in den aliphatischen Stoffen, es läßt sich gegen Hydroxyl, Amin, Sulfhydryl u. a. austauschen. Im Benzolkern dagegen ist das Halogen bei weitem fester gebunden. Man kann z. B. Brombenzol mit Kalilauge, Ammoniak, Kaliumsulfhydrat, Zyankalium kochen, ohne daß das Brom abgespalten wird.

Der Eintritt des Halogens in den Kern erfolgt schon bei niederer Temperatur, wenn man Chlor oder Brom auf Benzol oder seine Homologen bei Gegenwart eines „Halogenüberträgers" (Jod, Molybdänpentachlorid, Eisen, Eisenchlorid, Zinnchlorid, Aluminiumbromid) einwirken läßt.

Läßt man Chlor oder Brom ohne Halogenüberträger bei Siedetemperatur oder in der Kälte unter Mitwirkung des Sonnenlichtes reagieren, so tritt das Halogen in die Seitenkette.

$$C_6H_5CH_3 + Br_2 = C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\Br\end{matrix} + HBr$$

in der Kälte — Bromtoluol

$$C_6H_5CH_3 + Br_2 = C_6H_5CH_2Br + HBr$$

in der Siedehitze — Benzylbromid

Die Halogensubstitutionsprodukte der Benzolkohlenwasserstoffe sind teils farblose, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeiten, die unzersetzt destilliert werden können, teils farblose kristallinische, in Wasser unlösliche, in Alkohol und Äther mehr oder weniger leicht lösliche Substanzen.

Die in der Seitenkette substituierten Halogenverbindungen reizen die Haut und die Schleimhäute stark, von letzteren wurde das Benzylchlorid als Reagens auf Zystein früher erwähnt (s. S. 365).

3. Sulfosäuren.

Durch Einwirkung von konzentrierter oder rauchender Schwefelsäure auf die aromatischen Verbindungen erhält man die Sulfosäuren,

$$C_6H_6 + H_2SO_4 = C_6H_5SO_3H + H_2O.$$

Man gewinnt die Sulfosäure aus dem Reaktionsgemisch in verschiedener Weise. Zuweilen scheidet sich die Sulfosäure nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches ohne weiteres aus, in anderen Fällen läßt sie sich als Alkalisalz durch Kochsalz, Chlorkalium, Natriumazetat, Chlorammonium abscheiden. Stets kann man sie von der Schwefelsäure dadurch trennen, daß man die Lösung mit den Karbonaten des Kalziums, Baryums oder Bleies sättigt. Die schwefelsauren Salze scheiden sich ab, die Salze der Sulfosäuren bleiben in Lösung.

Mit Hilfe der Sulfurierung lassen sich die in Wasser unlöslichen Kohlenwasserstoffe und zahlreiche andere in Wasser unlösliche aromatische Verbindungen, besonders Farbstoffe, in wasserlösliche Sulfosäuren überführen, deren Salze meist gut kristallisieren und durch Kristallform und Kristallwassergehalt leicht zu charakterisieren sind.

Man kann ferner die verschiedene Löslichkeit der Salze von Sulfosäuren benutzen, um aromatische Substanzen zu trennen (s. S. 389).

Über die Sulfosäuren läßt sich die OH-, CN- und CO_2H Gruppe an den Benzolkern anfügen.

$$C_6H_5 \cdot SO_3K + KOH = C_6H_5 \cdot OH + K_2SO_4$$
$$C_6H_5 \cdot SO_3K + KCN = C_6H_5 \cdot CN + K_2SO_4$$
$$C_6H_5 \cdot SO_3K + HCO_2Na = C_6H_5 \cdot CO_2Na + KSO_3H$$

Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die Sulfosäuren erhält man die sehr reaktionsfähigen Sulfochloride. Von diesen wurde als Reagens erwähnt das Benzolsulfochlorid und Naphtalinsulfochlorid.

$$C_6H_5SO_3Na + PCl_5 = C_6H_5 \cdot SO_2Cl + POCl_3 + ClNa$$

Benzolsulfosaures Natrium — Benzolsulfochlorid

4. Nitroverbindungen.

In die aromatischen Kohlenwasserstoffe und ebenso in andere aromatische Verbindungen läßt sich durch Behandeln mit Salpetersäure oder Gemischen von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure die Gruppe NO_2 (Nitrogruppe) an Stelle eines Wasserstoffatoms einführen.

$$C_6H_6 + HNO_3 = C_6H_5 \cdot NO_2 + H_2O$$
Benzol — Nitrobenzol

$$C_6H_5 \cdot NO_2 + HNO_3 = C_6H_4(NO)_2 + H_2O$$
Nitrobenzol — m-Dinitrobenzol

$$C_6H_5 \cdot CH_3 + HNO_3 = C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\NO_2\end{matrix}$$
Toluol — o- und p-Nitrotoluol

$$C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\NO_2\end{matrix} + HNO_3 = C_6H_3\begin{matrix}CH_3\\(NO_2)_2\end{matrix}$$
o-Nitrotoluol — Dinitrotoluol (1·2·4)

Die Nitroverbindungen besitzen eine große Bedeutung als Zwischenprodukte für die Darstellung des Anilins und seiner Homologen bezw. der Diazoverbindungen.

5. Phenole.

Ersetzt man im Benzol und seinen Homologen ein oder mehrere Wasserstoffatome des Kerns durch Hydroxylgruppen, so entstehen Körper, die nach dem niedrigsten Glied der Reihe als Phenole bezeichnet werden, als einwertige Phenole, wenn sie e i n e Hydroxylgruppe enthalten, zweiwertige, wenn sie zwei, dreiwertige, wenn sie drei Hydroxylgruppen enthalten usw.

$C_6H_5 \cdot OH$
Phenol

$C_6H_4(OH)_2$
(o)-Brenzkatechin
(m)-Resorzin
(p)-Hydrochinon

$C_6H_3(OH_3)$
(1·2·3)-Pyrogallol
(1·3·4)-Oxyhydrochinon
(1·3·5)-Phlorogluzin

$C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\OH\end{matrix}$
Kresol

$C_6H_3\begin{matrix}CH_3\\CH(CH_3)_2\\OH\end{matrix}$
(1·4·3)-Thymol

Es sind meist gut kristallisierende, mehr oder weniger leicht schmelzende Körper. Sie sind farblos, haben meist einen charakteristischen Geruch; in Wasser sind sie nur wenig löslich, lösen sich aber leicht in Alkohol und Äther. Mit Wasserdämpfen destillieren sie leicht ohne Zersetzung. Ihr Säurecharakter ist stärker ausgesprochen als der der Fettalkohole. Sie bilden mit Alkalien in Wasser lösliche Verbindungen. Aber es sind nur sehr schwache Säuren, deren Salze schon durch Kohlensäure zersetzt werden. Man benutzt dieses Verhalten, um Phenole und Säuren zu trennen. Aus einer

ätherischen Lösung werden durch Schütteln mit einer Natriumkarbonatlösung Säuren, aber nicht Phenole aufgenommen.

Die Alkoholnatur der Phenole zeigt sich in der Bildung von Äthern und Estern.

$C_6H_5 \cdot O \cdot CH_3$ Anisol — $C_6H_5 \cdot O \cdot C_2H_5$ Phenetol — $C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_5$ Phenyläther

$CH_3COO \cdot C_6H_5$ Essigsäurephenylester — $C_6H_5COO \cdot C_6H_5$ Benzoesäurephenylester.

$C_6H_3 \begin{matrix} OCH_3 \\ (OH)_2 \end{matrix}$
(1·3·5)-Orzin

Phenole, namentlich Phenol selbst, und Kresole entstehen bei der trockenen Destillation von Holz und Kohle und finden sich daher im Teer der Stein- und Braunkohle. Sie lassen sich außerdem darstellen durch Schmelzen von Sulfosäuren mit Kali- oder Natronhydrat, sowie durch Kochen von Diazoverbindungen (s. u.) mit Wasser.

$$C_6H_5SO_3K + 2KOH = C_6H_5OK + SO_3K_2 + H_2O$$
$$C_6H_5N_2Cl + H_2O = C_6H_5OH + N_2 + HCl.$$

Phenol und **Kresol** entstehen bei der Fäulnis von Eiweiß durch Zersetzung aromatischer Spaltungsprodukte des Eiweißes, im besonderen des Tyrosins, sowie beim Schmelzen dieser Stoffe mit Kalihydrat.

Phenol (von *φαινω*) oder Karbolsäure („Kohlenölsäure") bildet große, farblose Kristalle, die bei 42° schmelzen und bei 183° sieden. Durch Zusatz von etwa 1/10 Teil Wasser verflüssigt es sich (Acid. carbol. liquefactum). 1 Teil Phenol löst sich in etwa 15 Teilen Wasser.

Zum Nachweis von Phenol dienen die folgenden Reaktionen[1]):

1. Nicht zu verdünnte wässerige Lösungen von Phenol färben sich mit einer frischen Eisenchloridlösung violett.

2. Phenollösungen färben sich mit Millons Reagens rot.

3. Sie geben beim Zusatz von Bromwasser sofort, auch bei starker Verdünnung, einen Niederschlag von Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$ und Tribromphenolbrom. Dieser Niederschlag wird auch zur Bestimmung des Phenols benutzt[2]). Zur Identifizierung geeignet ist die Überführung in den Ester der Benzoesäure.

Kresole. p-Kresol weiße kristallinische Masse. Schmp. 35—36°, Sdp. 197—199°. Seine wässerige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid ebenfalls blau, mit Bromwasser gibt sie nur langsam eine allmählich kristallinisch werdende Fällung[3]). — o-Kresol Schmp. 31°, Sdp. 185°. — m-Kresol Schm. + 3 bis 4°, Sdp. 201°.

---

1) Empfindlichkeit, vgl. A. Almen, Jahresber. f. Tierchem. **6** (1876), 69.
2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 184 (1882). O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 304 (1881).
3) Vgl. Rumpf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 220 (1892).

Phenol und Kresole — überwiegend p-Kresol [1]) — sind im Harn besonders der großen Pflanzenfresser in Form ihrer Schwefelsäureester („Ätherschwefelsäuren") enthalten.

Phenylschwefelsaures Kalium $C_6H_5 \cdot SO_4K$ und Kresylschwefelsaures Kalium $(CH_3)C_6H_4 \cdot SO_4K$ [2]) werden synthetisch durch Einwirkung von Kaliumpyrosulfat auf Phenolkalium dargestellt.

$$C_6H_5 \cdot OK + K_2S_2O_7 = C_6H_5 \cdot OSO_4K + K_2SO_4.$$

Aus dem normalen Harn von Pferden oder dem Harn von Menschen und Hunden, in deren Körper Phenol vom Darm oder von der Haut aus gelangte, lassen sie sich in folgender Weise gewinnen:

Darstellung der Ätherschwefelsäuren aus Harn. 8—10 Liter des Harns werden zum Sirup verdunstet und mit 96% Alkohol aufgenommen. Das alkoholische Filtrat wird in der Kälte mit einer Lösung von Oxalsäure in Alkohol versetzt, solange ein Niederschlag entsteht; nach 10 Minuten wird filtriert und die die freie Phenolschwefelsäure enthaltende Lösung mit Kaliumhydroxyd bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Ein, oxalsaures Kalium u. a. enthaltender Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat zum Sirup verdunstet. Er erstarrt in der Kälte zu einem Brei glänzender Kristallblättchen, welche abgesaugt und aus kochendem Alkohol umkristallisiert werden.

Durch Kochen mit Säuren werden die Ätherschwefelsäuren des Phenols und Kresols leicht gespalten.

$$C_6H_5 \cdot SO_4H + H_2O = C_6H_5OH + H_2SO_4.$$

Gegen Alkalien sowie gegen die Fäulnis sind sie sehr widerstandsfähig [3]).

Zur Darstellung der Phenole aus Harn [4]) destilliert man den Harn nach Zusatz von 5% H_2SO_4 oder 10% HCl. Die Ätherschwefelsäuren werden zersetzt

$$C_6H_5 \cdot SO_4H + HOH = C_6H_5 \cdot OH + H_2SO_4$$
$$(CH_3)C_6H_4 \cdot SO_4H + HOH = (CH_3)C_6H_4 \cdot OH + H_2SO_4$$

und gehen in das Destillat. Das Destillat macht man mit Natronlauge stark alkalisch, engt ein, säuert mit Schwefelsäure stark an und schüttelt mit Äther aus. Hierbei nimmt der Äther nicht nur die Phenole, sondern auch flüchtige ätherlösliche Säuren auf. Um letztere von den Phenolen zu trennen, schüttelt man den Äther mit einer Lösung von Natriumbikarbonat. Beim Verdunsten des Äthers bleiben die Phenole zurück.

Die Trennung von Phenol und Kresol gelingt durch die Baryumsalze der Sulfosäuren. Man erwärmt mit dem gleichen Gewicht konzentrierter Schwefelsäure eine Stunde lang auf dem Wasserbade, löst in Wasser und neutralisiert mit Baryumkarbonat. Man filtriert vom Baryumsulfat ab, engt das Filtrat ein und fällt das p-kresolsulfosaure Baryum durch Zusatz von überschüssigem Barytwasser; in der Lösung bleibt p-phenolsulfosaures Baryum.

Die Bestimmung der Phenole erfolgt nach einem von A. Koßler und E. Penny [5]) angegebenen Verfahren: Setzt man zu

---

[1]) C. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 355 (1878).

[2]) E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 1389, 1715 (1876), **11**, 1907 (1878). Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 335 (1878). L. Brieger, ebenda **8**, 311 (1883).

[3]) Vgl. F. Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 105 (1881).

[4]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 186 (1882).

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 117 (1893). Modifik. f. zuckerh. Harn: C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 123 (1899).

einer erwärmten alkalischen Phenollösung einen Überschuß von Jod, so entsteht Trijodphenol:

$$2\,NaOH + J_2 = NaOJ + NaJ + H_2O$$
$$C_6H_5 \cdot OH + 3\,NaOJ = C_6H_2 \cdot J_3 \cdot OH + 3\,NaOH$$

Nach dem Erkalten säuert man mit verdünnter Schwefelsäure an, filtriert das Trijodphenol ab und titriert das überschüssige Jod mit Natriumthiosulfat zurück.

Brenzkatechin[1]), Orthodioxybenzol 1—2 $C_6H_4(OH)_2$, findet sich häufig in kleinen Mengen als Ätherschwefelsäure im Harn des Menschen, in etwas größerer Menge im Pferdeharn, hier außer als Ätherschwefelsäure auch in freiem Zustande. Es fehlt im Harn bei rein animalischer Nahrung. Seine Muttersubstanz kann u. a. die in Pflanzen weitverbreitete Protokatechusäure $(HO)_2 : C_6H_3 \cdot CO_2H$ sein. — Es entsteht auch aus Kohlehydraten durch Einwirkung von Kalihydrat[2]).

Brenzkatechin kristallisiert aus Benzol in farblosen, glänzenden, breiten Blättern, schmilzt bei 104°, siedet bei 240° und ist mit Wasserdämpfen etwas flüchtig. Seine wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine grüne Färbung, die auf Zusatz von Soda oder Natriumazetatlösung in violett übergeht — eine Reaktion, welche für viele aromatische Ortho-Dioxyverbindungen charakteristisch ist. Mit Bleizucker gibt die wässerige Lösung einen weißen Niederschlag des Bleisalzes, mit Chlornatrium und Ammoniak einen Brei farbloser, glänzender Nadeln des Kaliumsalzes (Unterschied von Resorzin und Hydrochinon). Brenzkatechin reduziert Silberlösung schon in der Kälte und Fehlingsche Lösung beim Erwärmen.

Der Monomethyläther des Brenzkatechins ist das Guajakol, $C_6H_4\begin{matrix}OH\\OCH_3\end{matrix}$. Es ist der wesentliche Bestandteil des Kreosots, des bei 200—220° überdestillierenden alkalilöslichen Teiles des Buchenholzteers.

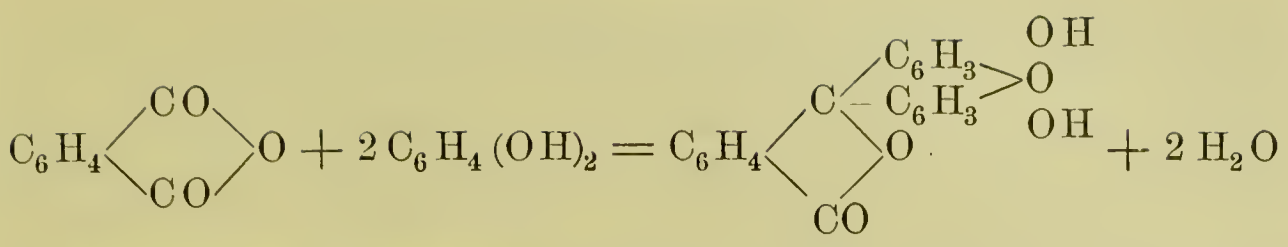
Resorzin, Metadioxybenzol, 1—3 $C_6H_4(OH)_2$, aus Benzoldisulfosäure durch Schmelzen mit Natronhydrat, kristallisiert aus Benzol in großen farblosen Nadeln, Schmp. 119°, Sdp. 276,5; mit Wasserdämpfen etwas flüchtig. 100 Teile Wasser lösen 14,73 Teile Resorzin. Die wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine dunkelviolette Färbung, welche auf Zusatz von Natriumazetat verschwindet, wird durch Bleizucker nicht gefällt, gibt mit Bromwasser einen Niederschlag von Tribromresorzin und reduziert in der Wärme ammoniakalische Silber- und Fehlingsche Lösung.

Wie andere Metadioxyderivate gibt es die „Fluoreszinreaktion": d. h. mit Phtalsäureanhydrid kondensiert es sich zu Farbstoffen, die eine prachtvolle Fluoreszens zeigen:

---

[1]) E. Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 63 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 188 (1882). C. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 324 (1878). O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 305 (1881).

[2]) Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **4**. 15 (1871).

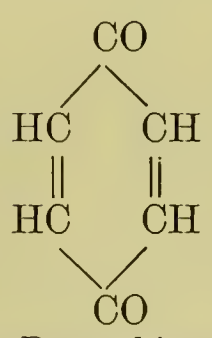


Hydrochinon, Paradioxybenzol, 1—4 $C_6H_4(OH)_2$, kristallisiert aus Wasser in farblosen Prismen, Schmp. 169—170°, destilliert bei 285°, ist in heißem Wasser, Alkohol, Äther leicht, in kaltem Benzol sehr schwer löslich. Es wird durch Bleizucker aus wässeriger Lösung nicht gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es in Chinhydron und weiter in Chinon übergeführt. Es entsteht aus letzterem durch Reduktion.

Das Hydrochinon findet sich bei Pflanzen in einem Glykosid, dem Arbutin, das bei Erikazeen weit verbreitet ist. In Blättern und Blüten von Vakzinium vitis Idaea ist neben Arbutin auch freies Hydrochinon nachgewiesen [1]).

Chinon, $C_6H_4O_2$, bildet lange goldgelbe Prismen, Schmp. 116°, verflüchtigt sich leicht mit Wasserdampf und verbreitet einen stechenden ozonähnlichen Geruch, in kaltem Wasser ist es wenig löslich, leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol, Äther, sowie warmem Ligroin, wird durch schweflige Säure zu Chinhydron (Additionsprodukt von Chinon und Hydrochinon) und zu Hydrochinon reduziert.

Es entsteht durch Oxydation von Anilin und Chromsäuregemisch in der Kälte. Bei seinen Reaktionen verhält es sich wie ein alizyklischer Körper (vergl. Kap. 35, 4):



Benzochinon

Pyrogallol, Pyrogallussäure, Trioxybenzol, 1—2—3 $C_6H_3(OH)_3$ bildet leichte, weiße Blättchen oder Nadeln, Schmp. nach Umkristallisieren aus Toluol 132° C, löst sich in etwa 2 Teilen Wasser. Seine alkalische Lösung absorbiert rasch freien Sauerstoff unter Braunfärbung. Hierbei bildet sich unter anderen Oxydationsprodukten Kohlensäure, Essigsäure und etwas Kohlenoxyd. Pyrogallol reduziert Metallösungen (photographischer Entwickler). Es ist ein Blutgift.

Dargestellt wird es durch Destillation von Gallussäure:

$$\underset{\text{Gallussäure}}{C_6H_2(OH)_3COOH} = \underset{\text{Pyrogallol}}{C_6H_3(OH)_3} + CO_2$$

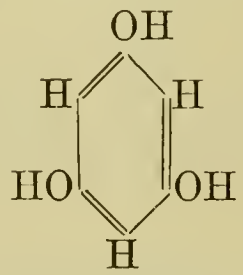
Phlorogluzin, Trioxybenzol, 1—3—5 $C_6H_3(OH)_3$, kristallisiert aus Wasser in farblosen Tafeln mit 2 Mol. H_2O, die es bei 100° ver-

[1]) Lit. s. Czapek, Biochemie der Pflanzen II, 543, Jena (1905).

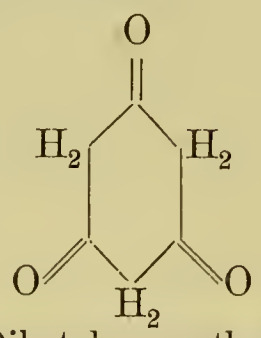
liert, schmilzt dann bei raschem Erhitzen bei 217—219°, seine konzentrierte Lösung wird von Eisenchlorid blauviolett gefärbt, reduziert Fehlingsche Lösung und absorbiert in alkalischer Lösung freien Sauerstoff. Verdünnte Phlorogluzinlösungen färben einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan rot, daher Reagens zur Prüfung von Papier auf Holzstoff. Nicht giftig.

Dargestellt durch Schmelzen von Resorzin mit Überschuß von Natronhydrat.

Pyrogallol verhält sich in seinen Reaktionen teils wie ein aromatischer, teils wie ein hydroaromatischer Körper.



Trioxybenzol



Diketohexamethylen

6. Aromatische Alkohole, Aldehyde und Ketone.

Wenn man das Halogen der in der Seitenkette substituierten, dem Benzol homologen Kohlenwasserstoffe gegen Hydroxyl austauscht, so erhält man die aromatischen Alkohole, die einerseits alle Eigenschaften der aromatischen Substanzen zeigen in bezug auf die Möglichkeit, den Wasserstoff des Benzolkerns durch Halogen, Nitro-, Amidogruppe etc. zu ersetzen, andererseits die Eigenschaften echter Alkohole besitzen. Sie lassen sich zu Aldehyden und Säuren oxydieren, bilden Merkaptane, Sulfide, Amine etc.

$C_6H_5CH_2Cl$	$C_6H_5CH_2OH$	C_6H_5CHO	C_6H_5COOH
Benzylchlorid	Benzylalkohol	Benzaldehyd	Benzoesäure

In ähnlicher Weise leiten sich von Phenolen und deren Äthern Phenolalkohole ab:

$C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2Cl\end{matrix}$	$C_6H_4\begin{matrix}OH\\CH_2OH\end{matrix}$	$C_6H_4\begin{matrix}OH\\CHO\end{matrix}$	$C_6H_4\begin{matrix}OH\\COOH\end{matrix}$
Kresylchlorid	Oxybenzylalkohol	Oxybenzaldehyd	Oxybenzoesäure

$C_6H_4\begin{matrix}OCH_3\\CH_2\cdot OH\end{matrix}$	$C_6H_4\begin{matrix}OCH_3\\CHO\end{matrix}$
p-Anisalkohol	p-Anisaldehyd (Anethol)

Von den synthetischen Methoden seien die folgenden erwähnt:

Darstellung der Alkohole:

1. Aus den in der Seitenkette halogensubstituierten homologen Benzolen durch Kochen mit Wasser, Soda oder Bleioxyd, eventuell nach vorheriger Überführung in die Ester:

$$\underset{\text{Benzylchlorid}}{C_6H_5CH_2Cl} + HOH = \underset{\text{Benzylalkohol}}{C_6H_5CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Nitrobenzylchlorid}}{NO_2C_6H_5CH_2Cl} + \underset{\text{essigs. Natrium}}{NaO\cdot COCH_3} = \underset{\text{Nitrobenzylazetat}}{NO_2C_6H_4CH_2O\cdot COCH_3} + NaCl$$

$$\underset{\text{Nitrobenzylazetat}}{NO_2C_6H_4CH_2O\cdot COCH_3} + NaOH = \underset{\text{Nitrobenzylalkohol}}{NO_2C_6H_4CH_2OH} + NaO\cdot COCH_3$$

2. Durch Reduktion mit Natriumamalgam, die primären aus den Aldehyden, die sekundären aus den Ketonen.

$$\underset{\text{Azetophenon}}{C_6H_5COCH_3} + H_2 = \underset{\text{Methylphenylkarbinol}}{C_6H_5CH(OH)CH_3}.$$

Darstellung der Aldehyde:

1. Durch Oxydation der Alkohole.

2. Aus den disubstituierten Kohlenwasserstoffen durch Kochen mit Wasser oder Basen

$$C_6H_5CHCl_2 + H_2O = C_6H_5CHO + 2\,HCl.$$

3. Destillation der Kalziumsalze aromatischer Säuren mit Kalziumformiat (s. S. 315).

$$C_6H_5COOca + HCOOca = C_6H_5COH + CaCO_3.$$

Darstellung der Oxayldehyde nach Reimer-Tiemann aus Phenolen durch Einwirkung von Chloroform bei Gegenwart von überschüssigen Alkalien:

$$C_6H_5OK + CHCl_3 + 3\,KOH = C_6H_4\begin{matrix}OK\\CHO\end{matrix} + 3\,KCl + 2\,H_2O.$$

Die Aldehydgruppe tritt in Parastellung zur Hydroxylgruppe.

Benzylalkohol, $C_6H_5\cdot CH_2OH$, farblose Flüssigkeit von schwach aromatischem Geruch, Sdp. 204°, löst sich bei 17° in etwa 25 Teilen Wasser, als Benzoesäure- und Zimtsäureester im Perubalsam; wird dargestellt durch Einwirkung von Kalilauge auf Benzaldehyd.

$$2\,C_6H_5CHO + KOH = C_6H_5COOK + C_6H_5CH_2(OH).$$

Saligenin, Salizylalkohol, o-Oxybenzyalkohol $HO\cdot C_6H_4\cdot CH_2OH$, entsteht aus dem Salizin durch Emulsinspaltung, farblose Kristalle, Schmp. 86°, löslich in 15 Teilen Wasser von 22° C, mit Eisenchlorid blau.

Benzaldehyd, $C_6H_5\cdot CHO$, farblose, stark nach bitteren Mandeln riechende, mit Wasser nicht mischbare, stark lichtbrechende Flüssigkeit, erstarrt bei —13,5° C, siedet bei 180°, in Wasser nur wenig löslich. Zu seiner Darstellung führt man Toluol durch Chlorieren in Benzalchlorid über und erhitzt dieses unter Druck mit Kalkmilch

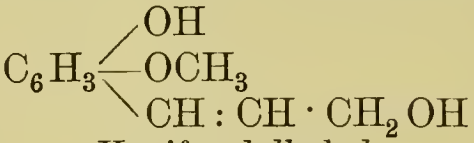
$$C_6H_5CHCl_2 + Ca(OH)_2 = C_6H_5CHO + H_2O + CaCl_2.$$

Es entsteht bei der Zersetzung des Amygdalins durch Emulsin oder Säuren. Wichtig sind seine azetalartigen Verbindungen mit mehrwertigen Alkoholen (s. S. 125). Verhält sich in seinen Reaktionen ähnlich den Aldehyden der Fettreihe, reduziert ammoniakalische Silberlösung, lagert Alkalibisulfit und Blausäure (nicht Ammoniak) an, reagiert mit Hydroxylamin und Hydrazinen.

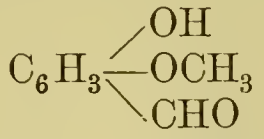
Salizylaldehyd $C_6H_4\begin{matrix}OH\\CHO\end{matrix}$ o-Oxybenzaldehyd, angenehm riechendes Öl, erstarrt bei -20^0 zu großen Kristallen, Sdp. $196{,}5^0$. Löst sich in Wasser, die Lösung zersetzt im Gegensatz zu Phenolen, ebenso wie die andern Oxyaldehyde schon in der Kälte kohlensaure Alkalien, färbt sich mit Eisenchlorid intensiv violett, reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Es ist wie andere Ortho-Oxyaldehyde im Unterschied zu den Paraverbindungen mit Wasserdämpfen flüchtig, löst sich in Ammoniak mit gelber Farbe — die Paraverbindungen sind farblos — es gibt als Orthoverbindung mit Kupfersulfat eine Fällung, welche von überschüssigem Ammoniak nicht gelöst wird. Die Kupferfällungen der Paraverbindungen lösen sich.

Findet sich im flüchtigen Öl der Blüten von Spiraea ulmaria, im Kraut verschiedener Spiräen, in Stengel und Wurzel von Crepis foetida etc.

Vanillin entsteht durch Oxydation des Koniferylalkohols, der sich als Glykosid im Kambialsaft von Koniferen findet:

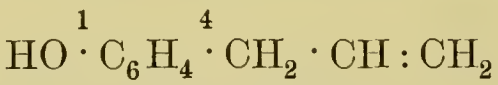


Koniferylalkohol

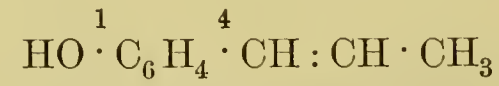


(1 . 3 . 4) Vanillin

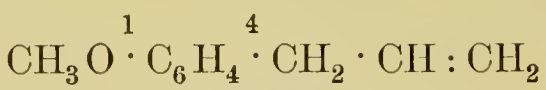
In der Technik wird das Vanillin dargestellt durch Oxydation von Isoeugenol. Es bildet weiße Nadeln, schmilzt bei 80—81 ^{0}, siedet unter Luftabschluß unzersetzt bei 285^0. Es löst sich in 90—100 Teilen Wasser von 14^0, in 20 Teilen Wasser von 75—80 ^{0}. Das Isoeugenol gehört zu den Phenolen mit ungesättigten Seitenketten, deren Äther zum Teil als Bestandteile der ätherischen Öle weit verbreitet sind.



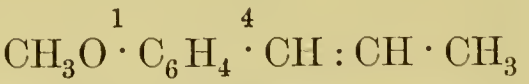
Chavikol
im ätherischen Öl der Betelblätter



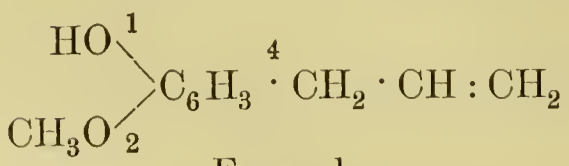
Anol
aus Anethol durch Kali



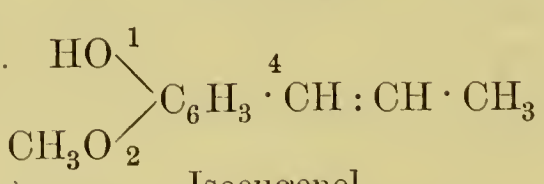
Estragol
Bestandteil des Estragonöls



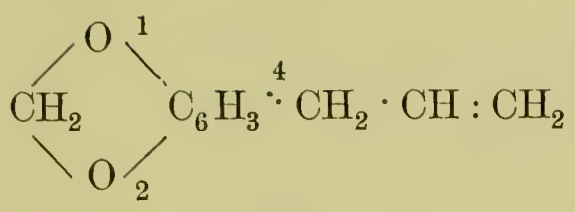
Anethol
Hauptbestandteil des Anisöls, Fenchelöls u. a.



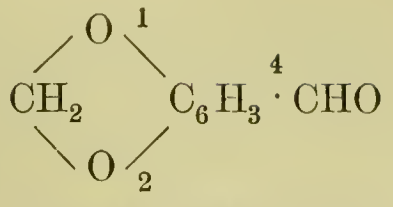
Eugenol
Bestandteil des Nelkenöls u. a.



Isoeugenol
aus Eugenol durch Erhitzen mit KOH



Safrol
Bestandteil des Sassafrasöls



Piperonal („Heliotropin“)
durch Oxydation aus Safrol

Aromatische Ketone entstehen:

1. Durch trockene Destillation zweier Kalziumsalze

$$\begin{matrix} C_6H_5CO \\ CH_3 \end{matrix}\Big|\begin{matrix} Oca \\ COOca \end{matrix}\Big| = \underset{\text{Azetophenon}}{C_6H_5COCH_3} + CaCO_3$$

2. Nach Friedel-Crafts durch Einwirkung von aliphatischen Säurechloriden auf Kohlenwasserstoff bei Gegenwart von Aluminiumchlorid

$$C_6H_6 + ClCOCH_3 = C_6H_5COCH_3 + HCl$$
$$C_6H_6 + ClCOC_6H_5 = C_6H_5COC_6H_5 + HCl$$

Die Reaktion verläuft leicht und glatt. Durch Oxydation entstehen aus den Methylketonen die Säuren. Die Methylketone sind daher von präparativer Bedeutung für die Darstellung der Säuren.

7. Die Benzoesäure und ihre Homologen.

$C_6H_5CO_2H$	$C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\CO_2H\end{matrix}$	$C_6H_3\begin{matrix}(CH_3)_2\\CO_2H\end{matrix}$	$C_6H_2\begin{matrix}(CH_3)_3\\CO_2H\end{matrix}$
Benzoesäure	Toluylsäure	Xylylsäure	Mesitylensäure

In den Kern der homologen aromatischen Kohlenwasserstoffe läßt sich an Stelle eines Wasserstoffatoms eine Karboxylgruppe einführen. Man kann aber auch im Benzol zwei, ja selbst alle sechs Wasserstoffatome durch das Karboxyl ersetzen. Es entstehen so die aromatischen „Kernkarbonsäuren“.

Darstellung der Benzoesäure und ihrer Homologen.

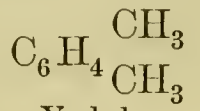
1. Durch Oxydation von Kohlenwasserstoffen oder aromatischen Alkoholen oder Aldehyden

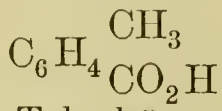
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2OH$	C_6H_5CHO	$C_6H_5CO_2H$
Toluol	Benzylalkohol	Benzaldehyd	Benzoesäure

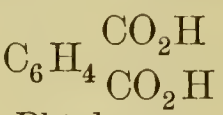
Auch Säuren mit längeren Seitenketten werden zu Kernkarbonsäuren oxydiert. Durch Einwirkung von Chromsäure entsteht aus Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure Benzoesäure

$C_6H_5CH_2CH_2CO_2H$	$C_6H_5CH_2CO_2H$	$C_6H_5CO_2H$
Phenylpropionsäure	Phenylessigsäure	Benzoesäure

Enthalten die Kohlenwasserstoffe mehrere Seitenketten, so hängt es von der Art der Oxydation ab, ob ein Rest oder beide Reste etc. oxydiert werden. Aus dem Xylol entsteht durch verdünnte Salpetersäure Toluylsäure, durch Chromsäure oder Kaliumpermanganat Phtalsäure.


Xylol


Toluylsäure

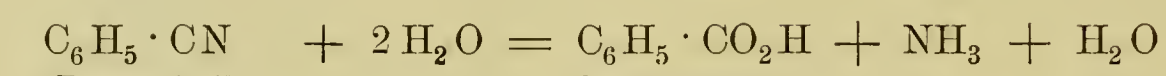

Phtalsäure

Bei aromatischen Verbindungen mit zwei kohlenstoffhaltigen Substituenten ist die erschöpfende Oxydation ein wichtiges Hilfsmittel zur Bestimmung der Ortsisomerie. Denn je nachdem die oxydierte Verbindung die Substituenten in Ortho-, Meta- oder Parastellung enthält, entstehen drei verschiedene, leicht zu charakterisierende Dikarbonsäuren: aus Orthoverbindungen Phtalsäure, aus Metaverbindungen Isophtalsäure, aus Paraverbindungen Terephtalsäure.

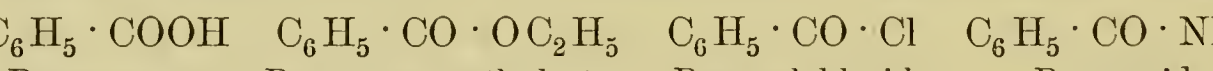
2. Entstehen Kernkarbonsäuren durch Oxydation aus Azetophenonen.

3. Durch Verseifen der Nitrile

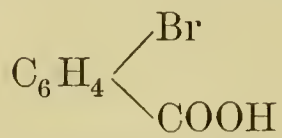
Benzolsulfosaures Kalium — Zyankalium — Benzonitril

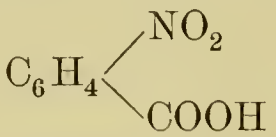

Benzonitril — Benzoesäure

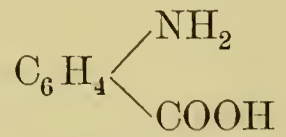
Die Benzoesäure und ihre Homologen sind feste, meist gut kristallisierende Körper, die in heißem Wasser leichter löslich sind als in kaltem und sich beim Destillieren mit den Wasserdämpfen verflüchtigen. In Alkohol und Äther sind sie leicht löslich. Ihre Alkalisalze sind in Wasser leicht löslich, so daß aus ihnen durch Zusatz von Mineralsäuren die aromatischen Säuren wieder abgeschieden werden können. Sie sind aller Umwandlungen fähig, welche auch die aliphatischen Fettsäuren durch die Anwesenheit der Karboxylgruppe erfahren können. Sie bilden Ester, Säurechloride, Amide etc.

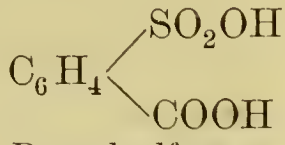

Benzoesäure — Benzoesäureäthylester — Benzoylchlorid — Benzamid — etc.

Der Wasserstoff ihres aromatischen Kerns läßt sich durch Halogen, die Nitro-, Amido-, Sulfogruppe u. a. ersetzen


Brombenzoesäure

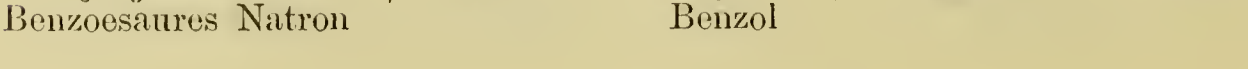

Nitrobenzoesäure


Amidobenzoesäure


Benzolsulfosäure

Durch Glühen der Kalziumsalze der Säuren mit überschüssigem Kalk oder Natronkalk wird die Karboxylgruppe abgespalten; man erhält die entsprechenden Kohlenwasserstoffe

Essigsaures Natron — Methan


Benzoesaures Natron — Benzol

Benzoesäure, $C_6H_5 \cdot COOH$, farblose, glänzende Nadeln oder Plättchen, Schmp. 121—122°, Sdp. 250°, sublimiert aber schon bei niedrigerer Temperatur, mit Wasserdämpfen leicht flüchtig; ihre Dämpfe regen zum Husten an. Löslich in 640 Teilen Wasser von 0°, leicht löslich in heißem Wasser.

Benzoesäure ist im Benzoeharz enthalten, aus dem sie durch Sublimation beim trockenen Erhitzen oder durch Extraktion mit Alkalien als Salz erhalten wird. Sie paart sich im Organismus des Menschen und der Säugetiere mit Glykokoll zu Hippursäure, in dem der Vögel mit Ornithin zu Ornithursäure.

Bestimmung der Benzoesäure im Harn s. W. Wiechowski, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 263 (1906).

Benzoylchlorid $C_6H_5CO \cdot Cl$.

Dargestellt durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Benzoesäure

$$C_6H_5 \cdot COOH + PCl_5 = C_6H_5 \cdot CO \cdot Cl + POCl_3 + HCl$$

Wird durch Wasser schwieriger zersetzt als Azetylchlorid. Farblose mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit von eigentümlichen Geruch, reizt die Schleimhäute stark. Sdp. 200° C.

Dient zur „Benzoylierung“, d. h. zum Ersatz von H in Hydroxyl- oder Aminogruppen durch den Rest der Benzoesäure.

Schotten-Baumannsche Reaktion (s. S. 291). Die in Wasser oder Natronlauge gelöste Substanz wird bei Gegenwart von überschüssiger Natronlauge mit Benzoylchlorid unter Abkühlen so lange geschüttelt, bis der Geruch des letzteren verschwunden ist. In Wasser unlösliche Benzoylverbindungen fallen hierbei aus, in Wasser lösliche werden durch Ansäuern des Reaktionsgemisches abgeschieden. müssen dann aber noch von der gleichzeitig mit ausfallenden Benzoesäure, die durch Zersetzung des überschüssigen Benzoylchlorids entstanden ist, durch Behandeln mit Wasser u. a. befreit werden. Sind die zu benzoylierenden Verbindungen gegen Alkalien empfindlich, so benzoyliert man in Gegenwart von Natriumbikarbonat oder Pyridin.

Statt Benzoylchlorid werden mit Vorteil auch andere Säurechloride (Benzolsulfochlorid, Naphtalinsulfochlorid [s. S. 273], Zinamylchlorid u. a.) verwendet.

8. Phenolkarbonsäuren.

$C_6H_4\begin{matrix}OH\\CO_2H\end{matrix}$	$C_6H_3\begin{matrix}(OH)_2\\CO_2H\end{matrix}$	$C_6H_2\begin{matrix}(OH)_3\\CO_2H\end{matrix}$
Salizylsäure 2 Oxybenzen-Karbonsäure 1	Protakatechusäure 3 · 4 Dioxybenzen-Karbonsäure 1	Gallussäure 3 · 4 · 5 Trioxybenzen-Karbonsäure 1

In ein- und mehrwertigen Phenolen kann ähnlich wie im Benzol ein Wasserstoffatom des Benzolkerns durch die Karboxylgruppe ersetzt werden.

Solche Säuren sind in Form von Estern, Glykosiden u. a. im Pflanzenreiche weit verbreitet oder können aus Pflanzenprodukten durch Zersetzung erhalten werden, einige entstehen auch durch Fäulnis und fermentative Spaltung aus Eiweiß.

Von den Methoden, die zu ihrer synthetischen Darstellung dienen, sei die „Kolbesche Synthese“ erwähnt, nach der unter

anderen besonders die Salizylsäure dargestellt wird: Erhitzen der Alkaliphenolate im Kohlensäurestrom.

$$\underset{\text{Natriumphenolat}}{C_6H_5 \cdot ONa} + CO_2 = \underset{\text{Phenolkohlensaures Natrium}}{C_6H_5 \cdot OCO_2Na}$$

$$\underset{\text{Phenolkohlensaures Natrium}}{C_6H_5 \cdot OCO_2Na} = \underset{\text{Salizylsaures Natrium}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\ \diagup\\ \diagdown\\ CO_2Na\end{matrix}}$$

Bei mehrwertigen Phenolen genügt ein Erhitzen mit Alkalikarbonaten in wässeriger Lösung.

$$C_6H_4(OH)_2 + HOCOONH_4 = C_6H_3\begin{matrix}(OH)_2\\ COONH_4\end{matrix} + H_2O$$

Die Orthooxysäuren sind mit Wasserdämpfen flüchtig, ihre Lösungen färben sich mit Eisenchlorid blau oder blaurot.

Die Metasäuren liefern beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure rote oder gelbbraune Färbungen.

Die Ortho- und Paraoxysäuren zerfallen beim Erhitzen mit Salzsäure auf 220° in Phenole und Kohlensäure, nicht die Metasäuren, dagegen spalten auch diese beim Erhitzen mit Kalk Kohlensäure ab.

1. Oxybenzoesäuren, $C_7H_6O_3$.

Salizylsäure, o-Oxybenzoesäure $HO \cdot C_6H_4 \cdot CO_2H$, ist als Methylester im Öl von Gaultheria procumbens enthalten, frei in den Blüten von Spiraea ulmaria [1]). Sie wurde 1832 von Piria aus dem Salizylaldehyd gewonnen, den er aus dem Saligenin der Weidenrinde dargestellt hatte. Salizylsäure kristallisiert aus heißem Wasser in langen Nadeln, löst sich in 12,6 Teilen Wasser von 100°, 444 Teilen Wasser von 15°, 1100 Teilen Wasser von 0° C. Schmp. 155—156°, leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform; durch letzteres von p-Oxybenzoesäure trennbar. (Trennung von Benzoesäure und Salizylsäure s. J. A. Bruno Schulz, Inaug.-Diss. Breslau 1905.) Die Alkalisalze der Salizylsäure sind leicht löslich in Wasser.

Die Salizylsäure, ihre Ester (Phenolester, Salol) und Äther (Azetsalizylsäure, Aspirin) dienen als Heilmittel. Die Salizylsäure wird nach ihrer Einführung in den Organismus teils unverändert, teils mit Glykokoll gepaart als Salizylursäure, beim Hunde auch als Ätherschwefelsäure durch den Harn ausgeschieden [2]). Synthese der Salizylursäure S. Bondi, Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 170 (1907).

m-Oxybenzoesäure kristallisiert aus Wasser kristallwasserfrei, Schmp. 201°, schmeckt süß, mit Eisenchlorid keine Färbung.

p-Oxybenzoesäure kristallisiert mit 1 Molekül Kristallwasser in monokl. Prismen, bei 100° kristallwasserfrei, schmilzt bei 210°, sehr wenig löslich in Chloroform,

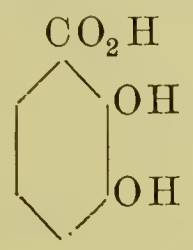
---

[1]) A. Desmoulière, Jahresber. f. Tierchem. **34**, 871 (1905).

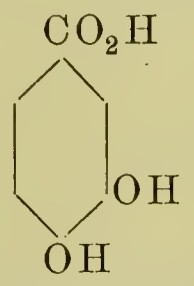
[2]) Piccard, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**. 817. U. Mosse, Arch. f. experim. Pathol. **26**, 267 (1890). P. Zeigen, Centralbl. f. inn. Med. **24**, 882. Chopin, Jahresber. f. Tierchem. **19**, 192 (1890). St. Bondzyński, Arch. f. experim. Pathol. **38**, 88 (1897).

schmeckt sauer, mit Eisenchlorid gelber amorph. Niederschlag. Ebenso wie die m-Säure nach Einführung in den Organismus teils unverändert, theils als Ätherschwefelsäure, teils mit Glykokoll gepaart ausgeschieden.

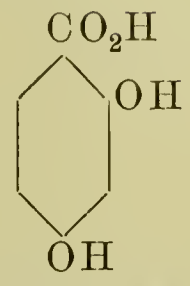
2. Dioxybenzoesäuren $C_7H_6O_4$.



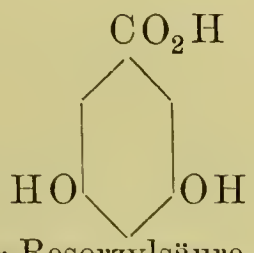
Brenzkatechin-o-Karbonsäure
Eisenchlorid: blau
Zusatz von Soda: blaurot
Schmp. 204°



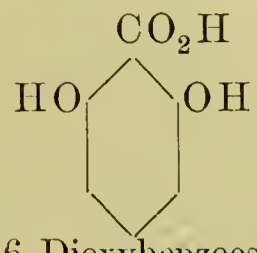
Protokatechusäure
grün
rot
199°



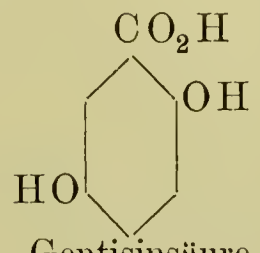
β-Resorzylsäure
rot
213°



α-Resorzylsäure
Eisenchlorid: keine Färbung
Zusatz von Soda:
Schmp. 225—227°

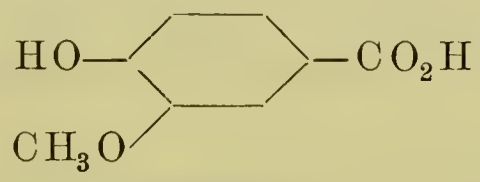


2—6 Dioxybenzoesäure
mit verd. $FeCl_3$ violett, konz. blau

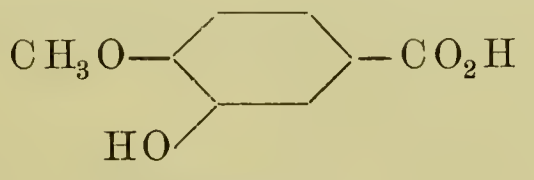


Gentisinsäure
blau
rot
200°

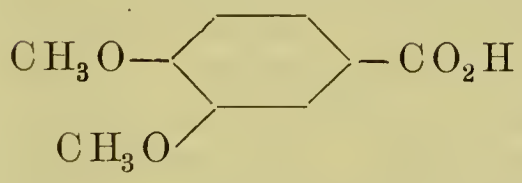
Protokatechusäure, 2—3 Dioxybenzensäure 1, $(HO)_2C_6H_3CO_2H$, entsteht aus vegetabilischen Produkten bei der trockenen Destillation und beim Schmelzen mit Kali neben p-Oxybenzoesäure und Phlorogluzin. Sie kristallisiert mit einem Molekül H_2O, ist in Wasser löslich, in kochendem Benzol fast unlöslich; sie wird aus wässeriger Lösung von Bleiazetat gefällt. Protokatechusäure kommt selten als solche in Pflanzen vor, findet sich aber in Form von Äthern, aus denen sie beim Erhitzen mit Chlor- oder Jodwasserstoffsäure entsteht:



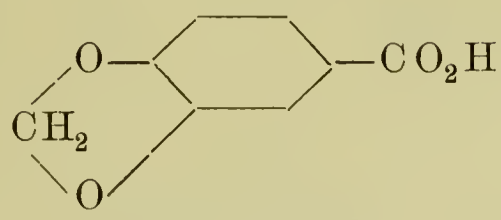
Vanillinsäure



Isovanillinsäure



Veratrumsäure



Piperonylsäure

Nach Einverleibung in den tierischen Organismus erscheint die Protokatechusäure im Harn teils unverändert, teils als

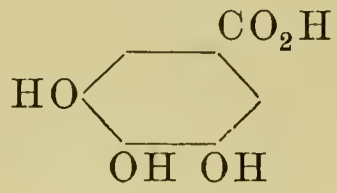
Ätherschwefelsäure, ein kleiner Teil geht durch Dekarboxylierung in Brenzkatechin über [1]).

Vanillinsäure und Isovanillinsäure werden zum Teil unverändert, zum Teil als Ätherschwefelsäuren ausgeschieden. Veratrumsäure erscheint unverändert im Harn, Piperonylsäure paart sich im Tierkörper mit Glykokoll.

3. Trioxybenzoesäuren $C_7H_6O_5$.

Von diesen sei nur die wichtigste erwähnt, die Gallussäure.

Die **Gallussäure** 3 · 4 · 5 Trioxybenzenkarbonsäure 1 $(HO)_3 : C_6H_2 \cdot CO_2H$



Gallussäure

ist zum Teil frei, zum Teil in Form von „Tannin“ in den Blättern und der Rinde verschiedener Pflanzen enthalten. Aus dem Tannin der Galläpfel wird sie durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder durch Gärungsprozesse — Schimmelnlassen der wässerigen Lösung — gewonnen.

Die Gallussäure kristallisiert mit einem Molekül H_2O in seidenglänzenden Nadeln, die oberhalb 220° schmelzen und sich hierbei in Pyrogallol und Kohlensäure zersetzen. Sie löst sich in 130 Teilen Wasser von 12,5°, sowie in 3 Teilen siedendem Wasser; in Weingeist ist sie sehr leicht, in Äther schwer löslich. Von Leimlösungen wird sie nicht gefällt (Unterschied von den „Gerbstoffen“). Ähnlich dem Pyrogallol wird sie in alkalischer Lösung schon durch den Luftsauerstoff oxydiert und reduziert die Lösungen der edlen Metalle, im besonderen Fehlingsche Lösung. Ihre Lösungen färben sich mit Eisenchlorid blauschwarz. Fällt man Gallussäurelösung mit Bleiazetat und setzt Kali hinzu, so entsteht ein karminroter Niederschlag, der mit überschüssiger Kalilauge eine himbeerrote Lösung bildet. Ein basisches Wismutsalz ist das Dermatol, das Airol ist gallussaures Wismutoxyjodid.

Tannin, ein Kondensationsprodukt der Gallussäure [2]), findet sich in den Galläpfeln. Es sind dies Auswüchse, welche auf den jungen Blättern von Eichen durch den Stich von Gallwespen entstehen. Diese legen in die Stichöffnung ihre Eier, aus denen sich später die Larven entwickeln. Hierdurch wird ein Reiz gesetzt, der im Blatt zur Bildung des „Gallapfels“ führt. Zur Gewinnung des Tannins werden die Galläpfel mit einem Gemisch von Äther, Alkohol

---

[1]) C. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 324 (1878).

[2]) Vgl. J. Decker, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2497, 3784 (1906). M. Nierenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 916 (1907).

und Wasser extrahiert. Der Auszug wird mit Äther durchgeschüttelt, die sich absetzende untere Schicht abgetrennt und eingedampft.

Tannin ist ein amorphes Pulver, löst sich leicht in Wasser, schwer in Alkohol, wenig in Äther. Durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder Kalilauge wird es in Gallussäure übergeführt. Es hat den Charakter einer schwachen Säure. Seine Lösung färbt sich mit Eisenchlorid tiefblau (Tinte). Es fällt Leimlösungen sowie Eiweißstoffe bei Gegenwart von Essigsäure. Hiermit im Zusammenhang steht seine adstringierende Wirkung (Wirkung auf die Wandung der Blutgefäße und die Zellen der lebenden Gewebe im allgemeinen). In der Technik benutzt man das Tannin zur Klärung trüber, eiweißhaltiger Flüssigkeiten, in der Färberei als Beize usw.

Außer in den Galläpfeln finden sich dem Tannin ähnliche „Gerbstoffe“ in den Zellwandungen und dem Zellinhalt der Blätter, sowie in den Spalten der Gewebe, der Rinde und des Holzes verschiedener Pflanzen. Sie bedingen die Verwendung der Eichenrinde und des Quebracho (Holz von Schinopsis balansae und Lorenzii) zum Gerben des Leders. Andere Gerbstoffe finden sich im Katechu (Extrakt des Holzes von Akazia Katechu), im Kinosaft (aus der Rinde des Pterocarpus marsupinum) in den Folia uvae ursi, Folia salviae, Radix ratanhiae u. a., in Kaffeebohnen, Blättern des Tees u. a.

Pflanzenfresser nehmen solche Gerbstoffe vielfach mit ihrer Nahrung auf. Sie werden dann im Darm unter Bildung von Gallussäure gespalten. Unverändertes Tannin geht infolgedessen nicht in den Harn über. Der Harn der Pflanzenfresser kann aber kleine Mengen von Gallussäure enthalten. Diese findet man auch im Harn von Menschen, Hund und Kaninchen nach Aufnahme genügender Mengen von Gerbsäure. Auch von der direkt eingeführten Gallussäure wird ein Teil unverändert ausgeschieden. Gleichzeitig können die Ätherschwefelsäuren eine geringe Zunahme zeigen.

Die Bestimmung der Gallussäure im Harn geschieht mit ammoniakalischer Silberlösung[1]).

9. Aromatische Säuren, deren Karboxylgruppe in einer gesättigten oder ungesättigten Seitenkette enthalten ist.

Die einbasischen Kernkarbonsäuren lassen sich auffassen als Ameisensäure, deren Wasserstoffatome durch das Radikal des Benzols bezw. der Phenole ersetzt sind.

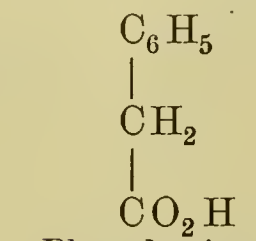
H	C_6H_5	C_6H_4OH	$C_6H_3(OH)_2$	$C_6H_2(OH)_3$
|	|	|	|	|
COOH	COOH	COOH	COOH	COOH

1) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 193 (1882). C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 255 (1892). E. Rost, Arch. f. experim. Pathol. **38**, 346 (1897). E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 115 (1898). W. Straub, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 1 (1899). R. Stockmann, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 147 (1897). E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 263 (1877).

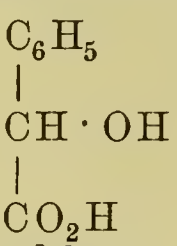
Dementsprechend kann man auch Säuren von anderen Fettsäuren ableiten, indem man sich ein Wasserstoffatom, besonders ein Wasserstoffatom einer endständigen Methylgruppe, durch das Radikal des Benzols und seiner Homologen oder das einwertiger, sowie mehrwertiger Phenole und ihrer Homologen ersetzt denkt.

Man erhält so Phenylfettsäuren und Oxyphenylfettsäuren, von denen sich weitere Verbindungen dadurch ableiten, daß Wasserstoffatome im Kern oder der Seitenkette durch einwertige Elemente oder Atomgruppen ersetzt werden.

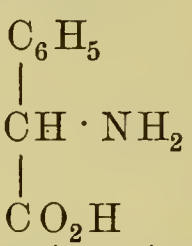
a) Phenylfettsäuren und Abkömmlinge.



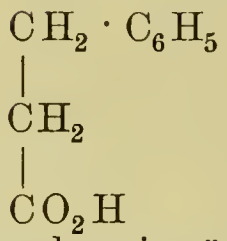
Phenylessigsäure



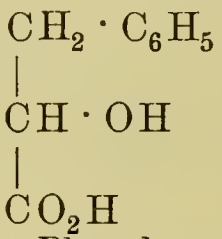
Mandelsäure



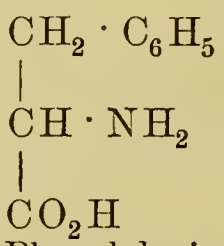
Phenylaminoessigsäure



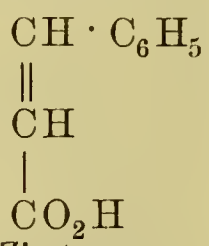
Phenylpropionsäure (Hydrozimtsäure)



Phenyl-α-oxypropionsäure



Phenylalanin



Zimtsäure

Phenylessigsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Glänzende Blättchen, Schmp. 76°, Sdp. 265,5°, in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leicht löslich.

Synthese: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot Cl + KCN = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN$

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN + 2H_2O = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH + NH_3$

Entsteht aus der Phenylamidopropionsäure durch Fäulnis, sowie bei der Fäulnis von Eiweiß und Leim[1]).

Phenylpropionsäure (Hydrozimtsäure) $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$. Lange Nadeln, Schmp. 48,7°, Sdp. 280°, mit Wasserdämpfen leicht flüchtig. Wird erhalten durch Reduktion der Zimtsäure.

Darstellung der Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure aus Fäulnisgemischen[2]). Etwa 2 Kilo Fleisch läßt man in Wasser faulen, dampft die Flüssigkeit bei alkalischer Reaktion ein und extrahiert mit Alkohol. Man filtriert, entfernt den größten Teil des Alkohols durch Abdampfen, übersäuert mit Schwefelsäure und schüttelt mit Äther aus. Der Ätherrückstand wird zur Entfernung der höhern Fettsäuren mit Natronlauge alkalisiert und mit Chlor-

---

[1]) E. u. H. Salkowski, Ber. der deutsch. chem. Ges. **12**, 107 u. 653 (1879), Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 8 u. 491 (1885) **10**, 150 (1886). Leon Selitrenny, Monatsh. f. Chem. **10**, 506, 908 (1889). E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 282 (1882).

[2]) E. u. H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 323 u. 653 (1879). **12**, 107. Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 8 u. 491 (1876), **10**, 150 (1877). M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1889). Leon Selitrenny, Monatsh. f. Chem. **10**, 908 (1889). Fl. Stökly, Inaug.-Diss. Bern 1881.

baryum gefällt. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und wieder mit Äther geschüttelt. Aus dem beim Verdunsten der Ätherlösung bleibenden Säuregemisch werden die flüchtigen Fett- und aromatischen Säuren durch einen Strom von überhitztem Wasserdampf entfernt, die sauren Dämpfe werden in Natronlauge eingeleitet. Das Destillat wird bei alkalischer Reaktion eingeengt, mit Salzsäure übersättigt, mit Äther geschüttelt und der Ätherrückstand fraktioniert destilliert. Zur weiteren Trennung und Reinigung wird das Zinksalz benutzt.

Zimtsäure $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CO_2H$. Findet sich teils frei, teils in Form von Estern des Benzyl-, Phenylpropyl- und anderer Alkohole, im Storax, Tolu- und Perubalsam, sowie in Blättern und Wurzeln verschiedener Pflanzen.

Synthetisch wird sie nach der Perkinschen Reaktion durch Kondensation von Benzaldehyd (oder Benzalchlorid) mit essigsaurem Natrium bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid erhalten.

$$C_6H_5 \cdot CHO + CH_3 \cdot CO_2Na = C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CO_2Na + H_2O$$

Zimtsäure kristallisiert aus heißem Wasser in glänzenden Blättchen, Schmp. 130°. Löslich in 3500 Teilen Wasser von 17°, reichlich in kochendem Wasser, sehr leicht in Alkohol und Äther. Ihre Alkalisalze sind in Wasser leicht löslich. Durch Reduktion mittelst Jodwasserstoff und Phosphor entsteht aus ihr Phenylessigsäure.

Mandelsäure $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Die razemische Verbindung kristallisiert aus Benzol, Schmp. 118—119°; die optisch aktiven Säuren schmelzen bei 133,8° C und besitzen eine geringere Löslichkeit als die razemische. Das Nitril der Mandelsäure ist im Amygdalin (S. 188) enthalten.

β-Phenyl-α-Oxypropionsäure (Phenylmilchsäure) $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ kristalliert aus Wasser in großen, dicken Prismen, Schmp. 97 – 98°.

l-Phenylalanin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$.

Das natürlich vorkommende und das bei der Eiweißspaltung entstehende Phenylalanin dreht links $[\alpha]_D$ — 40,3°. Es kristallisiert in kleinen glänzenden Kristallen mit Kristallwasser. Es bildet eine schwer lösliche Kupferverbindung. Für die Trennung von anderen Amidosäuren läßt sich sein Verhalten zur Phosphorwolframsäure verwenden. Es wird von dieser aus einer 5%igen Schwefelsäure enthaltenden, nicht zu verdünnten Lösung gefällt. Der Niederschlag löst sich in heißem Wasser. Aus dieser Lösung gewinnt man das Phenylalanin, indem man Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaktion einträgt, den Überschuß des Baryts durch Kohlensäure entfernt und aus dem Filtrat das Phenylalanin mit Kupferazetat fällt[1]).

Erhitzt man 0,02 g in 2—3 ccm 25%iger Schwefelsäure mit einigen Körnchen Kaliumbichromat, so entwickelt sich beim Kochen der charakteristische Geruch von Phenylazetaldehyd[2]). Der inaktive

---

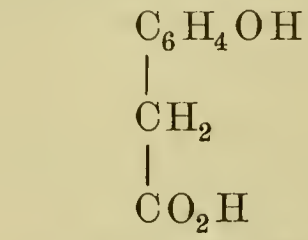
[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 63 (1885). E. Schulze u. E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 210, 299 (1902).

[2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 174 (1901).

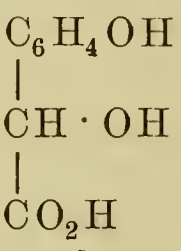
Phenylalaninäthylester siedet unter 10 mm Druck bei 143°. Sein Pikrat zeichnet sich durch Schwerlöslichkeit aus.

d-Phenylalanin[1]) schmilzt bei 283—284° (korr.), löst sich in 35,3 Teilen Wasser bei 16° $[\alpha]_D$ + 35,08° (?). Die Phenylisozyanatverbindung schmilzt bei 180—181° (korr.), ist in kaltem Wasser, Äther, Ligroin fast unlöslich, in heißem Alkohol leicht löslich.

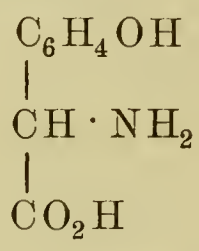
b) Oxyphenylfettsäuren und Abkömmlinge.



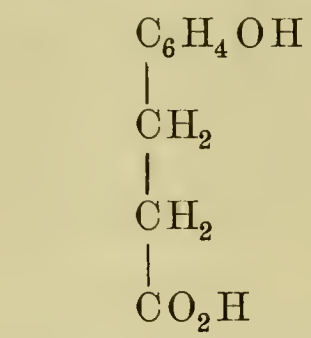
Oxyphenylessigsäure



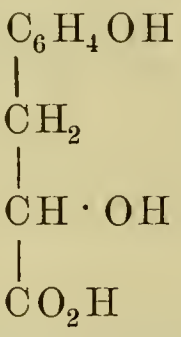
Oxymandelsäure



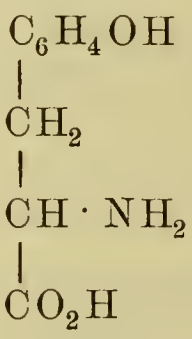
Oxyphenylaminoessigsäure



Oxyphenylpropionsäure (Hydrokumarsäure)



Oxyhydroparakumarsäure



Tyrosin

Oxyphenylessigsäure $C_8H_8O_3$. Die Paraverbindung ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich, Schmp. 148°, gibt mit Eisenchlorid nur schwache Färbung, bei der Destillation mit Natronkalk entsteht p-Kresol. Sie entsteht bei der Fäulnis von Tyrosin und Eiweiß[2]), sie findet sich im Harn[3]).

Oxymandelsäure $C_8H_8O_4$. O. Schultzen und L. Ries[4]) fanden im Harn bei akuter Leberatrophie eine aromatische Säure, die sie für Oxymandelsäure hielten, die aber vermutlich Oxyphenylmilchsäure war. Sie bildete lange, seidenglänzende kristallwasserhaltige Nadeln, Schmp. 162°, war löslich in warmem, weniger in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther. Beim Destillieren mit Kalk wurde ein nach Phenylalkohol riechendes Destillat erhalten, das sich mit Eisenchlorid dunkelviolett färbte.

β-Oxyphenylpropionsäure (Hydrokumarsäure) $C_9H_{10}O_3$.

o-Hydrokumarsäure als Melilotsäure teils frei, teils an Kumarin gebunden in Melilotus offic.

p-Hydrokumarsäure entsteht durch Fäulnis aus Tyrosin, findet sich im normalen Harn und im Harn des Kaninchens nach

---

1) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2385 (1906).
2) H. Salkowski, Ber. d. chem. Ges. **17**, 504 (1884).
3) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 183 (1882).
4) Ann. d. Charité **15** (1869).

Fütterung mit Tyrosin. Kleine monoklinische Kristalle, Schmp. 128 bis 129°, in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, leicht löslich in Alkohol und Äther.

Der Phlorogluzinäther der α-Oxyphenylpropionsäure $C_6H_4(OH) \cdot CH(CH_3) \cdot CO_2H$ ist das Phloretin, ein Spaltungsprodukt des Phlorrhizins.

β-Oxyphenylmilchsäure (Oxyhydrokumarsäure) $C_9H_{10}O_4 + H_2O$ findet sich im Harn von Kaninchen nach Fütterung von Tyrosin neben Tyrosinhydantoin[1]), von diesem durch seine leichtere Löslichkeit in Wasser zu trennen. Im Harn des Menschen bei akuter Leberatrophie[2])? Kristallisiert aus Wasser in Nadeln, schmilzt bei 115—122°, wird dann wieder fest und schmilzt von neuem bei 139 bis 140°. Ziemlich leicht löslich in Alkohol, schwerer in kaltem Wasser, sehr leicht in heißem Wasser, schwer löslich in Äther.

Zur Prüfung des Harns auf „aromatische Oxysäuren“[3]) werden 50 ccm Harn mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit dem mehrfachen Volumen Äther geschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Rückstand, der sich beim Erwärmen mit Millons Reagens mehr oder weniger stark rot färbt.

Darstellung von aromatischen Oxysäuren aus Harn[4]). 50 Liter menschlicher Harn — bei Pferdeharn genügt weniger — werden zum dünnen Sirup eingedunstet, mit Essigsäure stark angesäuert (besser mit verdünnter Schwefelsäure bis zum Verschwinden der Blaufärbung auf rotem Lackmoidpapier) und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge werden mit überschüssiger Sodalösung wiederholt geschüttelt; die vereinigten wässerigen, alkalischen Lösungen werden von neuem angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wird zur Verjagung von Essigsäure auf dem Wasserbade erwärmt und dann mit neutralem Bleiazetat versetzt, solange ein Niederschlag entsteht. Aus dem Filtrat dieses Niederschlages werden durch basisches Bleiazetat die Oxysäuren gefällt. Der ausgewaschene und abgepreßte Niederschlag wird in Wasser zerteilt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die Lösung von neuem mit Äther ausgezogen. Der Ätherrückstand erstarrt kristallinisch. Wenn dies nicht der Fall ist, so werden die Säuren unter Überführung in das Barytsalz gereinigt und aus diesem gewonnen. Es kristallisiert zuerst p-Oxyphenylessigsäure (event. Oxyhydroparakumarsäure), die Mutterlauge enthält die Oxyphenylpropionsäure, gemengt mit ersterer.

Tyrosin, β-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure $C_9H_{11}O_3$. l-Tyrosin entsteht durch Säure- und Enzymspaltung, sowie bei der Fäulnis aus Eiweiß. Es findet sich im Harn des Menschen, doch nicht regelmäßig bei akuter Leberatrophie und Phosphorvergiftung, in der Leber bei Typhus und anderen schweren Infektionskrankheiten[5]), sowie in manchen Keimlingen[6]).

l-Tyrosin ist in Wasser schwer löslich, 1 Teil löst sich in 2000 Teilen kaltem, leichter in kochendem Wasser, es löst sich leicht

---

1) Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 256 (1882).
2) F. Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43.
3) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 311 (1880).
4) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 191 (1882).
5) F. Th. Frerichs u. G. Städeler, Arch. f. anat. Physiol. 1854, S. 382, 1856, S. 37.
6) E. Schulze-N. Castoro, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 387 (1906).

in verdünnten Mineralsäuren und Alkalien. Zur Reinigung kristallisiert man Tyrosin aus verdünntem Ammoniak oder benutzt hierzu den salzsauren Tyrosinäthylester. Tyrosin kristallisiert in farblosen, feinen, zu Garben vereinigten Nadeln (s. Fig. 27). $[\alpha]_D$ in salzsaurer Lösung $-16{,}20$ [1]).

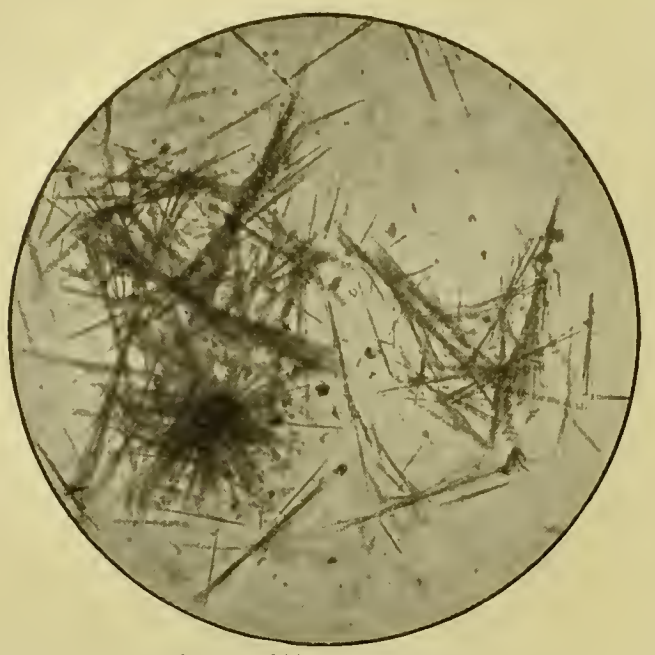
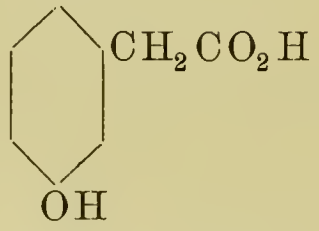


Fig. 27. Tyrosin.

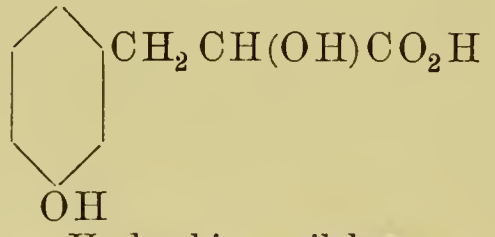
Beim Erhitzen mit Millons Reagens färbt sich seine Lösung rot, mit einem Gemisch von 1 Teile Formalin, 45 Teilen Wasser und 55 Teilen konzentrierter Schwefelsäure grün [2]).

Pirias Probe. Man erwärmt trockenes Tyrosin mit wenig konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbade. Hierbei färbt sich das Gemisch violettrot. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser etwas verdünnt, mit einem Überschuß von Baryumkarbonat auf stark kochendem Wasserbade erhitzt, filtriert und das Filtrat eingeengt. Es färbt sich mit einer verdünnten Lösung von frisch gelöstem Eisenchlorid violett.

c) Alkaptonsäuren. 1—4 Dioxyphenylsäuren 2.



Homogentisinsäure



Hydrochinonmilchsäure

Homogentisinsäure [3]) $C_8H_8O_4 + H_2O$ ist ein Bestandteil des „Alkaptonharns“. Sie kristallisiert aus Wasser mit 1 Molekül H_2O in schönen, prismatischen, weißgelben Nadeln, wasserfrei bei Zusatz von überschüssigem Chloroform zu einer Lösung der Säure in wenig warmem, absoluten Alkohol. Schmp. 147^0. Sie geht beim Erhitzen schon oberhalb 100^0 in ein, in feinen Nadeln sublimierendes Lakton über.

Die wässerige Lösung gibt mit verdünnter Eisenchloridlösung Bläuung, beim Kochen mit konzentrierter Eisenchloridlösung Chiningeruch. Bei Gegenwart von Alkali färbt sich die Lösung der Homogentisinsäure unter Sauerstoffaufnahme bald braun, sie reduziert Fehlingsche Lösung, besonders beim Erwärmen, mit Millons Reagens färbt sie sich gelb, nach kurzer Zeit entsteht ein amorpher gelber Niederschlag, der sich beim Erhitzen, ähnlich wie der in einer Hydrochinonlösung entstehende, ziegelrot färbt.

---

1) E. Schulze-E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 49 (1906).
2) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 86 (1902).
3) M. Wolkow-E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 228 (1891).

Zur Darstellung aus Harn säuert man den eingedampften Harn des Alkaptonurikers mit Schwefelsäure an und schüttelt mit Äther. Den Ätherrückstand löst man in heißem Wasser, versetzt ihn mit basischem Bleiazetat und filtriert schnell. Beim Abkühlen kristallisiert das Bleisalz der Homogentisinsäure. Anstatt in das Bleisalz kann man die Homogentisinsäure auch in den Äthylester (Schmp. 119—120°) überführen[1]).

Bestimmung im Harn durch Titrieren mit ammoniakalischer Silberlösung nach E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 270 (1892).

Synthese: E. Baumann-S. Fränkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 219 (1894).

Uroleuzinsäure wird aus den Mutterlaugen des homogentisinsauren Bleies bei der Darstellung aus Alkaptonharn gewonnen. Schmp. 133°, verhält sich zu Millons Reagens wie Homogentisinsäure. Die methylierte Säure gibt bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ebenso wie die Homogentisinsäure den Dimethyläther der Gentisinsäure. $C_6H_3\begin{matrix}(OCH_3)_2\\COOH\end{matrix}$. Sie ist nicht identisch mit der Hydrochinon-α-Milchsäure[2]).

---

[1]) E. Meyer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**.

[2]) Otto Neubauer-L. Flatow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 375 (1907).

31. Kapitel.

Verhalten des Benzols und seiner Homologen, sowie deren Halogen- und Nitroderivate im Tierkörper.
Verhalten aromatischer Alkohole, Aldehyde und Ketone im Tierkörper.
Verhalten der Phenole im Tierkörper.
Paarung der aromatischen Monokarbonsäuren mit Glykokoll.

Verhalten des Benzols und seiner Homologen, sowie deren Halogen- und Nitroderivate im Tierkörper.

Trotz ihrer äußerst geringen Löslichkeit in Wasser werden aromatische Kohlenwasserstoffe von der Schleimhaut des Darmkanals resorbiert, vielleicht in der Weise, daß sich die Kohlenwasserstoffe in den lipoiden Substanzen der Zellen lösen. Wie groß die resorbierten Mengen sind, läßt sich nicht bestimmen. Sind die Kohlenwasserstoffe flüchtig, so kann ein Teil durch die Lungen ausgeschieden werden, ein Teil wird vielleicht vollkommen verbrannt, ein Teil wird aber unvollkommen oxydiert durch den Harn ausgeschieden. Die nähere Untersuchung dieses Teiles ist von Interesse, da wir hierdurch ein Material gewinnen für allgemeine Vorstellungen über Oxydationsvorgänge im tierischen Körper.

Die Oxydation der Kohlenwasserstoffe kann sich auf den aromatischen Kern oder die am Kern haftenden Seitenketten erstrecken; im ersteren Falle entstehen Phenole, im letzteren Säuren.

Im Kern werden folgende Kohlenwasserstoffe oxydiert: Erstens das Benzol. Nach Eingabe von Benzol C_6H_6 entsteht im Organismus Phenol C_6H_5OH, Hydrochinon $p\text{-}C_6H_4(OH)_2$ und Brenzkatechin $o\text{-}C_6H_4(OH)_2$. Die Mengen Phenole, die sich bilden, sind aber nur klein: beim Hunde von 10 Kilo in 2 Tagen von 21 g Benzol nur 1,8 g[1]). Nach Eingabe von 100 g Benzol gelang es E. Baumann[2]) aus dem Harn neben etwas Brenzkatechin 0,5 g reines Hydrochinon zu gewinnen.

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 305 (1881). J. Munk, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 146 (1876). Nencki-Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 325 (1880). A. Christiani, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 273 (1878).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 190 (1882).

Phenole entstehen ferner — zum Teil nur in geringer Menge — aus

$C_6H_5CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$ Kumol

$C_6H_3(CH_3)_3$ [1)2)] Mesitylen

$C_6H_5(CH_2)_3 \cdot CH_3$ [1)] Butylbenzol

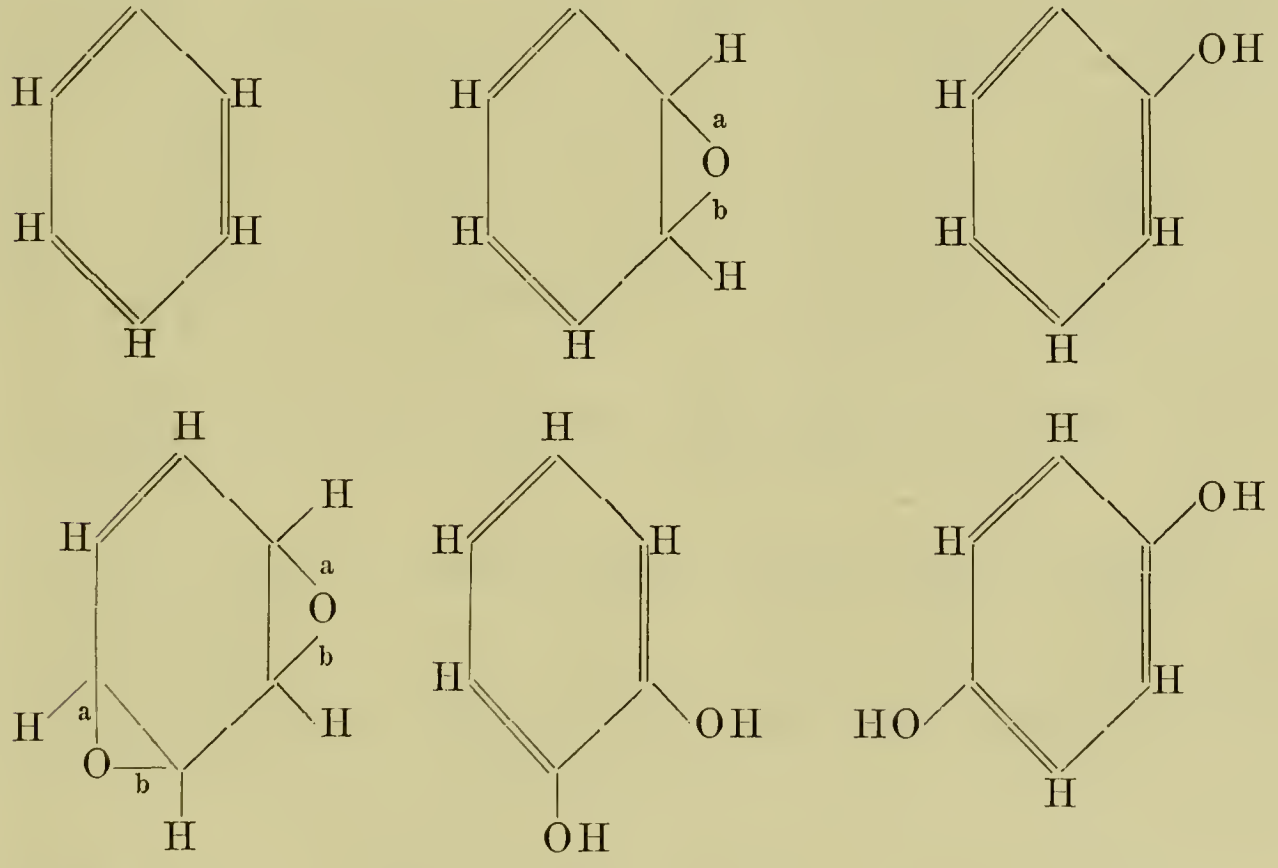
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$ [1)] α-Isobutylbenzol

$C_6H_5 \cdot C(CH_3)_3$ Trimethylphenylmethan.

Ähnlich verhält sich Diphenyl[3]) $C_6H_5 \cdot C_6H_5$, es wird zu Oxydiphenyl $C_6H_5 \cdot C_6H_4OH$, und Diphenylmethan $C_6H_5CH_2C_6H_5$, es wird zu Oxydiphenylmethan $C_6H_5CH_2C_6H_4OH$ oxydiert.

Diese Kohlenwasserstoffe, im besonderen das Benzol, werden von molekularem Sauerstoff nicht angegriffen. Die Oxydation des Benzols zu Phenol läßt sich aber erzielen, wenn man Benzol in alkalischer Lösung bei Wasserbadtemperatur mit ozonisiertem Sauerstoff oder mit Palladiumwasserstoff, d. h. Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart eines Sauerstoffüberträgers oder mit frisch gefälltem Kupferoxydul behandelt[4]). In ähnlicher Weise wird vermutlich auch im Organismus der Sauerstoff aktiviert.

Man darf sich vielleicht vorstellen, daß hierbei vorübergehend ein oder zwei Sauerstoffatome nach folgendem Schema an den Benzolkern angelagert werden[5]).



---

1) M. Nencki-P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 325 (1880).
2) A. Curci, Jahresber. f. Tierchem. **24**, 100 (1894).
3) K. Klingenberg, Inaug.-Diss. Rostock 1891.
4) M. Nencki-N. Sieber Journ. f. prakt. Chem. N. F. **26**, 25. M. Nencki-P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 339 (1880).
5) Vgl. C. Harries-V. Weiss, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3431 (1904).

Es tritt die Bindung mit dem Sauerstoffatom ein, indem sich die doppelte Bindung am Kern löst. Das so entstehende Molekül ist aber nicht stabil, es löst sich die Verbindung des Sauerstoffes mit dem Kern bei a oder b, indem der Wasserstoff zum Sauerstoff tritt und wieder die Doppelbindung im Kern entsteht. Nimmt man an, daß bei Anlagerung zweier Sauerstoffatome die Lösung der Bindung nur gleichzeitig in a oder in b erfolgt, so würde dies erklären, warum bei der Oxydation nur die Ortho und Para, nicht die Metadioxyverbindung entsteht.

Bei demselben Tier und demselben Menschen ist die Menge Phenol, welche nach Eingabe einer bestimmten Menge Benzol ausgeschieden wird, während ziemlich langer Zeit die gleiche. Ein Hund schied nach Eingabe von 1 g Benzol 0,152—0,159 g Phenol aus, ein Kaninchen 0,175, ein anderes 0,33 g. Es schwankt unter normalen Verhältnissen auch bei verschiedenen Individuen derselben Spezies die oxydierte Menge Benzol innerhalb bestimmter Grenzen. M. Nencki und N. Sieber[1]) betrachten diese Größe als einen Ausdruck für das Oxydationsvermögen des Organismus. Sie selbst und nach ihrem Vorgange andere[2]) benutzten dies als Methode, um zu untersuchen, ob bei Erkrankungen und Vergiftungen die Oxydationskraft des Organismus Veränderungen erfährt. —

Eine Seitenkette wird oxydiert in[3]):

Toluol $C_6H_5 \cdot CH_3$ zu Benzoesäure $C_6H_5 \cdot CO_2H$

Äthylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ zu Benzoesäure $C_6H_5 \cdot CO_2H$

n-Propylbenzol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ zu Benzoesäure $C_6H_5 \cdot CO_2H$

m-Xylol $C_6H_4(CH_3)_2$ zu m-Toluylsäure $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\CO_2H\end{matrix}$

p-Zymol $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\C_3H_7\end{matrix}$ zu Kuminsäure $C_6H_3\begin{matrix}C_3H_7\\CO_2H\end{matrix}$

m-Zymol $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\C_3H_7\end{matrix}$ zu Kuminalkohol (?) $C_6H_3\begin{matrix}C_3H_7\\CH_2OH.\end{matrix}$

Mesitylen $C_6H_3(CH_3)_3$ zu Mesitylensäure $C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\CH_3 & 3\\CO_2H & 5\end{matrix}$

Pseudokumol $C_6H_3(CH_3)_3$ zu Xylylsäure $C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\CH_3 & 2\\CO_2H & 4\end{matrix}$

---

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 319 (1883).

2) N. Simanowsky-C. Schoumoff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 251 (1884). W. Freund, Jahresber. f. Tierchem. **31** (1901), 611.

3) O. Schultzen-B. Naunyn, Arch. f. Anat. und Physiol. 1867, S. 349. M. v. Nencki, Arch. f. Anat. und Physiol. 1870, 399. Inaug.-Diss. Berlin 1870. M. Nencki-P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 325 (1880). H. Genhard, Inaug.-Diss. Bern 1880. J. Munk, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 142.

Neben und zum Teil gleichzeitig mit der Oxydation einer Methylgruppe soll auch eine Oxydation im Kern stattfinden bei Toluol, Xylol, Mesitylen, m-Zymol.

Der Eintritt gewisser Kohlenwasserstoffreste in den Benzolkern verhindert also im Organismus mehr oder weniger die Anlagerung von Sauerstoff an den Benzolkern. Der Sauerstoff greift in diesem Falle eine Seitenkette an und oxydiert diese zur Karboxylgruppe.

Betrachten wir nun weiter Kohlenwasserstoffe, deren Wasserstoff im Kern durch Halogen, die Nitrogruppe oder den Rest der Sulfosäure ersetzt ist, so zeigen die Monohalogenverbindungen des Benzols ein ganz besonderes Verhalten. Sie vereinigen sich, wie früher erwähnt wurde, mit dem Zystin zu den Merkaptursäuren (S. 370). Neben dieser Kondensation erfolgt aber in geringerem Umfange auch eine Oxydation am Kern.

Brombenzol wird zu Para- vielleicht auch Ortho-Bromphenol, Chlorbenzol zu Chlorphenol.

Bei Eintritt zweier Halogenatome in das Benzol findet die Bildung von Merkaptursäuren nicht statt, aber noch Oxydation: p- und m-Dichlorbenzol werden zu Phenolen oxydiert.

Von den Halogenverbindungen der Benzolhomologen sind bisher nur die des Toluols untersucht. Sowohl beim Hunde wie beim Kaninchen werden die Monochlor- und Monobromtoluole zu den entsprechenden Chlor- und Brombenzoesäuren oxydiert[1]).

Nitrobenzol[2]) geht zum Teil unverändert durch den Organismus hindurch, ein Teil wird beim Menschen und beim Kaninchen zu Nitrophenol oxydiert, ein Teil von letzterem zu p-Amidophenol reduziert und dieses als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden. Es erfolgt also auch hier noch eine Oxydation am Kern, daneben aber auch Reduktion der Nitrogruppe (s. S. 413).

(m?)-Dinitrobenzol[3]) geht unverändert in den Harn über.

Paranitrotoluol wird im Organismus zu Nitrobenzoesäure oxydiert, Orthonitrotoluol nur zu Orthonitrobenzylalkohol[4]).

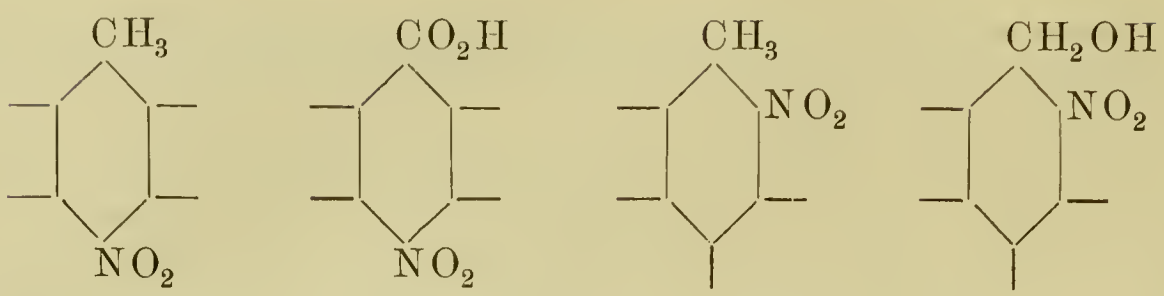
E. Baumann und Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 244 (1877). O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 300 (1880). Kraut, A. Gleditsch-Moeller, Liebigs Annal. d. Chem. und Pharm. **250**, 376; Jahresber. f. Tierchem. **19** (1889), 83. M. Nencki-E. Ziegler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **5**, 749 (1872). Oscar Jacobsen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 1512. H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 459 (1902). Knoop, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 154 (1904).

[1]) Herm. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 365 (1902).

[2]) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 62 (1878). v. Mering, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1875, Nr. 55. E. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 497 (1905).

[3]) A. Huber, Virchows Archiv **126**, 240 (1891).

[4]) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 47 (1878); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 1673.



Ein ähnlicher Einfluß der Ortsisomerie zeigte sich auch bereits bei nicht substituierten Kohlenwasserstoffen: p-Zymol wird zu Kuminsäure oxydiert, m- zu einen Alkohol (Kuminalkohol?).

Benzolsulfosäure wird unverändert ausgeschieden[1]).

Benzonitril $C_6H_5 \cdot CN$ wird am Kern zur Ortho- und Para-, nicht zur Metaverbindung $(HO)C_6H_4 \cdot CN$ oxydiert[2]).

Verhalten aromatischer Alkohole, Aldehyde und Ketone im Tierkörper.

Wenn im Organismus die Methylgruppe eines aromatischen Kohlenwasserstoffes zur Karboxylgruppe oxydiert wird, so ist dies eine Oxydation, die ebenso wie eine am Kern stattfindende Oxydation die Aktivierung des geatmeten Sauerstoffes voraussetzt. Die Oxydationskraft des Organismus entspricht der Wirkung der Salpetersäuren (s. S. 396). Bei dem Zymol läßt sich die Oxydation zu Kuminsäure außerhalb des Organismus schon erzielen, wenn man es bei Gegenwart von kohlensaurem Natrium und Luftzutritt am Lichte stehen läßt.

Nun zeigt uns eine Reihe von Erfahrungen, daß gewisse Bestandteile der Gewebe, die man ihnen nach dem Tode mit Wasser entziehen kann, die Fähigkeit besitzen, den molekularen Sauerstoff der Luft zu „aktivieren“, d. h. bei ihrer Gegenwart lassen sich gewisse Stoffe oxydieren, die vom Sauerstoff der Atmosphäre allein nicht angegriffen werden.

Versuche mit überlebenden Organen oder Gewebsextrakten Kohlenwasserstoffe zu oxydieren, scheinen daher von vornherein nicht aussichtslos zu sein. Bisher gelangen sie aber nicht. Aus Toluol entsteht, wenn man es mit Blut durch Niere oder Leber leitet, keine Benzoesäure[3]).

Dagegen gelingt die Oxydation von aromatischen Alkoholen und Aldehyden[4]). Benzylalkohol und Salizylaldehyd werden von den Gewebsextrakten und dem in ihnen enthaltenen Oxydationsferment (Oxydasen) zu Benzoesäure bezw. Salizylsäure oxydiert.

Hiermit im Einklang stehen die Fütterungsversuche.

Aus Saligenin entsteht bei allen Tieren Salizylsäure[5]).

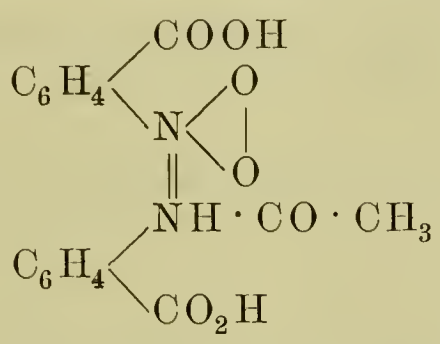
---

[1]) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 91 (1871).
[2]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 195 (1883).
[3]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 288 (1881).
[4]) A. Jaquet, ebenda **29**, 386 (1892).
[5]) M. Nencki, Arch. f. Anat. und Physiol. 1870, S. 407.

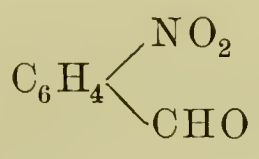
Von den Aldehyden wird Benzaldehyd im Körper des Hundes und Kaninchens zu Benzoesäure oxydiert, vermutlich auch Salizylaldehyd zu Salizylsäure.

Aus m-Nitrobenzaldehyd[1]) entsteht beim Hunde m-Nitrobenzoesäure bezw. Hippursäure, beim Kaninchen Azetylaminobenzoesäure.

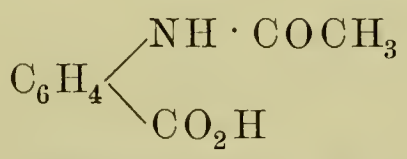
Nach Fütterung von p-Nitrobenzaldehyd enthielt der Harn des Hundes p-Nitrohippursäure, der des Kaninchens eine Doppelverbindung von p-Nitro- und p-Azetaminobenzoesäure



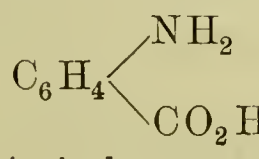
Wir haben auch hier, ähnlich wie beim Nitrobenzol neben der Oxydation — hier der Seitenkette — die Reduktion einer Nitroverbindung zur Aminoverbindung im Körper des Kaninchens. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Reduktion zum Teil schon im Darm erfolgt durch Wasserstoff, der bei der Fäulnis entsteht, und nur wegen des geringen Grades der Fäulnis im Darm des Hundes ausbleibt. Zugleich beobachten wir eine Azetylierung der Aminogruppe (s. S. 371, Merkaptursäuren). Sie scheint mit der Oxydation der Aldehydgruppe verknüpft zu sein; denn wenn man die Aminobenzoesäure unmittelbar füttert, so bildet sich nicht Azetylaminobenzoesäure, sondern nur Uraminobenzoesäure.



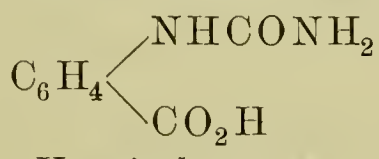
Nitrobenzaldehyd



Azetaminobenzoesäure



Aminobenzoesäure



Uraminobenzoesäure

o-Nitrobenzaldehyd wird im Organismus zu 90 % vollkommen zerstört, 10 % werden zu o-Nitrobenzoesäure oxydiert. Dies ist nicht nur von Interesse wegen der Oxydation der Seitenkette, es zeigt auch anscheinend, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Orthoverbindung leichter oxydierbar ist als die Para- und Metaverbindung und daß die Oxydierbarkeit des Kernes von der Beschaffenheit der Seitenkette beeinflußt wird. o-Nitrobenzoesäure geht mehr oder weniger unverändert durch den Organismus (?).

---

[1]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 276 (1893). M. Nencki und A. Smirnow, Monatsh. f. Chem. **8**, 88 (1887).

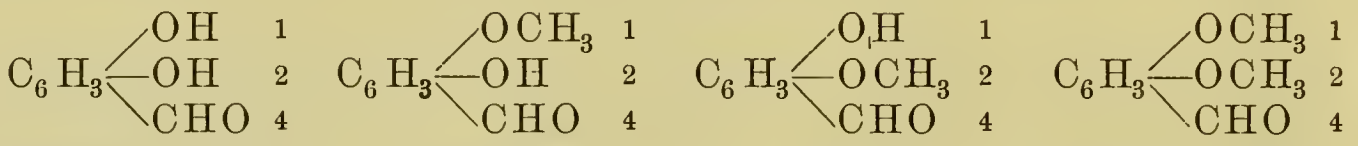
p-Dimethylaminobenzaldehyd[1]) $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CHO$ wird von Kaninchen zum Teil zu Dimethylaminobenzoesäure oxydiert, die sich mit der Glykuronsäure paart, unter Bildung einer von den gewöhnlichen gepaarten Glykuronsäuren abweichenden Verbindung:

$$C_6H_4\begin{cases} N(CH_3)_2 \\ CO \cdot \end{cases} \overset{\overset{\text{O}}{\frown}}{CH \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH \cdot CH(OH) \cdot CO_2H}.$$

Zum Teil wird sie unter Abspaltung einer Methylgruppe zu p-Methylaminobenzoesäure oxydiert.

Vanillin[2]) wird beim Kaninchen zu Vanillinsäure oxydiert, der Harn enthält sie teils als Ätherschwefelsäure, teils als gepaarte Glykuronsäure.

Ebenso werden auch Protokatechualdehyd, Isovanillin und Methylvanillin zur Säure oxydiert, ein kleiner Teil geht unverändert in den Harn über.



Protokatechualdehyd Isovanillin Vanillin Methylvanillin.

Die Oxydation der aromatischen Aldehydgruppe kann im Organismus auch noch bei Einführung gewisser Aldehydderivate erfolgen.

Aus Hydrobenzamid $(C_6H_5CH)_3N_2$ und Benzylidendiureid $C_6H_5 \cdot CH(NHCONH_2)_2$ entsteht im Körper der Hunde Benzoesäure. Auch von Benzylidendiformamid $C_6H_5CH(NH \cdot COH)_2$ wird ein Teil oxydiert, Benzylidendiazetamid $(C_6H_5CH(NHCOCH_3)_2$ wird vom Hunde größtenteils unzersetzt ausgeschieden[3]).

In manchen Fällen findet aber neben der Oxydation des Aldehyds zur Säure auch eine Reduktion des Aldehyds zum Alkohol statt, der dann als Glykuronsäure im Harn erscheint. Das ist der Fall z. B. beim Benzaldehyd[4]).

Auch Benzamid kann der Harn nach Fütterung von Benzaldehyd enthalten, eine bemerkenswerte, unter Oxydation verlaufende Synthese

$$C_6H_5 \cdot CHO + NH_3 + O = C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O.$$

Ähnlich wie die Aldehyde des Benzols können auch die Aldehyde anderer Kohlenstoffringe z. B. die des Furfurols und Thiophens[5])

---

[1]) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 374 (1904). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 1208 (1905).

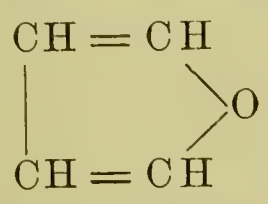
[2]) C. Preuße, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 209 (1880). Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 320 (1905). P. Marfori, Jahresber. f. Tierchem. **27**, 108 (1897).

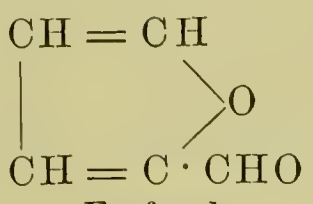
[3]) K. Bülow, Jahresber. f. Tierchem. **24**, 92 (1893); Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **57**, 93 (1894).

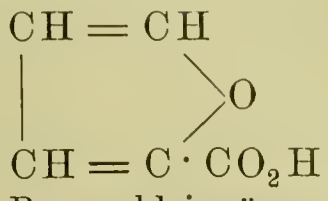
[4]) C. Siebert, Inaug.-Diss. Königsberg i. Pr. 1901. R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 203.

[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 2311 (1887). M. Jaffé und R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 274 (1893).

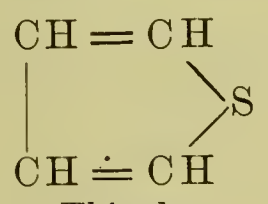
zu den entsprechenden Säuren oxydiert werden. Aus Furfurol entsteht Brenzschleimsäure

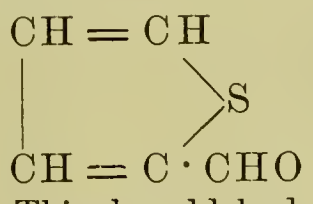

Furan (Furfuran)

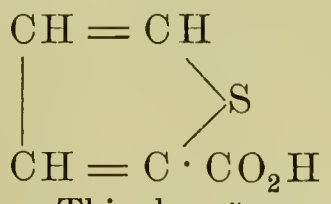

Furfurol


Brenzschleimsäure.

Aus Thiophenaldehyd entsteht Thiophensäure


Thiophen


Thiophenaldehyd


α-Thiophensäure.

Furfurol zeigt aber noch eine andere sehr merkwürdige Reaktion. Es bildet außer Brenzschleimsäure im Organismus mit Essigsäure unter Austritt von Wasser Furfurakrylsäure, die sich weiter mit Glykokoll paart und als Furfurakrylursäure zur Ausscheidung gelangt.

Diese Synthese entspricht ganz der früher erwähnten Perkinschen Reaktion, z. B. der Synthese der Zimtsäure

$$\underset{\text{Furfurol}}{C_4H_3O \cdot CHO} + \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot CO_2H} = \underset{\text{Furfurakrylsäure}}{C_4H_3O \cdot CH : CH \cdot CO_2H} + H_2O$$

$$\underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5 \cdot CHO} + \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3 \cdot CO_2H} = \underset{\text{Zimtsäure}}{C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CO_2H} + H_2O$$

Bei anderen Aldehyden ließ sich diese biologische Synthese nicht nachweisen. Das kann daran liegen, daß die Akrylsäureverbindung, wenn sie im Körper entsteht, sofort zu der dem Aldehyd entsprechenden Säure oxydiert wird. Bildete sich z. B. aus Benzaldehyd Zimtsäure, so würde diese, wie man dies aus dem Verhalten direkt gefütterter Zimtsäure sieht, zu Benzoesäure oxydiert werden. —

Die Versuche mit den homologen Benzolkohlenwasserstoffen zeigten uns, daß im Organismus eine Methylgruppe, wenn sie unmittelbar am aromatischen Kern haftet, zur Karboxylgruppe oxydiert wird. Wir haben nun weiter gesehen, daß auch die entsprechenden Alkohole und Aldehyde zur Säure oxydiert werden. Für die naheliegende Annahme, daß die Oxydation jener Methylgruppe über Alkohol und Aldehyd zur Säure erfolgt, haben wir keinen Beweis. Die Versuche mit Organextrakten (S. 412) bewiesen nur, daß die Oxydation der Methylgruppe andere Bedingungen erfordert, als die der Alkohol- und Aldehydgruppe. Es fehlt uns ein Einblick in die Art und Weise, wie die Oxydation der am Kern haftenden Methylgruppe zustande kommt.

Ist die Methylgruppe vom Kern durch eine Methengruppe getrennt, so greift die Oxydation an letzterer an.

Nach Eingabe von Äthylbenzol enthält der Harn neben Benzoesäure anscheinend Phenyl-Methylkarbinol, gebunden an Gly-

kuronsäure, denselben Alkohol, der anscheinend auch nach Fütterung von Styrol $C_6H_5 \cdot CH : CH_2$ entsteht. Aus diesem Alkohol könnte sich Azetophenon bilden. Daß dieses im Tierkörper zu Benzoesäure oxydiert wird, ist nachgewiesen [1]).

$C_6H_5 . CH_2 \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot COOH$
Äthylbenzol	Phenylmethylkarbinol	Azetophenon	Benzoesäure

Gallazetophenon, Resazetophenon $1 \cdot 3 \cdot 4\ (HO)_2 C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_3$, Paroxypropiophenon $(HO)C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_3$ werden allerdings nicht oxydiert, sondern teils als Ätherschwefelsäuren, teils als Glykuronsäuren ausgeschieden. Das beruht aber darauf, daß der Oxydationstendenz im Organismus sozusagen eine Reduktionstendenz entgegenarbeitet. Auch nach Eingabe von Azetophenon enthält der Harn neben der Benzoesäure dieselbe gepaarte Glykuronsäure, wie nach Fütterung von Äthylbenzol. Ähnlich werden andere Aldehyde und Ketone zu den Alkoholen reduziert, die sich dann mit Glykuronsäure paaren und so vor weiterer Oxydation geschützt werden [2]).

Verhalten der Phenole im Tierkörper.

Phenole lassen sich wegen ihrer Giftigkeit — die letale Dosis Karbolsäure ist für ein Kaninchen 0,56 g pro Kilo Körpergewicht — nur in beschränkter Menge in den Organismus einführen. Sie werden im Darmkanale oder vom Unterhautfettgewebe aus leicht aufgenommen und verlassen den Körper mit dem Harn als Ätherschwefelsäuren oder gepaarte Glykuronsäuren. Ein gewisser Bruchteil kann auf dem Wege durch den Organismus oxydiert werden. Auch hier kann Sauerstoff, wie bei den Kohlenwasserstoffen, zu der schon vorhandenen Hydroxylgruppe in den Kern treten oder es kann eine Seitenkette zur Karboxylgruppe oxydiert werden. Die so entstandenen Phenolkarbonsäuren können sich, wie die Phenole, an ihrer Hydroxylgruppe mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure paaren, oder sie werden als Salze oder mit Glykokoll gepaart (s. u.) ausgeschieden. Ein gewisser Bruchteil der Phenole wird anscheinend im Körper auch vollkommen verbrannt. Aber schon nach Eingabe von 10 mg Phenol, 20—40 mg Kresol, 4 mg Brenzkatechin läßt sich beim Kaninchen der eingeführte Stoff im Harn nachweisen [3]).

Der Paarung mit Schwefelsäure unterliegen sowohl die einwertigen, wie zweiwertigen Phenole [4]). Aus dem Phenol entsteht die Phenyl-, aus dem Kresol die Kresylschwefelsäure

$C_6H_5(OH)$	$C_6H_5 \cdot SO_4K$	$C_6H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ OH \end{matrix}$	$C_6H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ SO_4K \end{matrix}$

1) M. Nencki, Journ. f. prakt. Chem. **18**, 288 (1878); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2732 (1894).

2) Vgl. O. Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. **46**, 133 (1901).

3) De Jonge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 177 (1879).

4) E. Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **13**, 285 (1876). E. Baumann und E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 244 (1877); Ber. d. deutsch. chem Ges. **9**, 1749. Vogelius, Jahresber. f. Tierchem. **10**, 248. Fr. Schaffer, Journ. f. prakt. Chem. **18**, 282 (1878).

Ähnlich paaren sich Thymol $HO \cdot C_6H_3 \cdot <^{CH_3}_{C_3H_7}$, Brenzkatechin o-$C_6H_4(OH)_2$, Resorzin m-$C_6H_4(OH)_2$, Hydrochinon p-$C_6H_4(OH)_2$, Orzin $C_6H_3 <^{CH_3}_{(OH)_2}$ u. a.

Der Einfluß der Ortsisomerie zeigt sich beim Kresol, wo vom eingeführten m-Kresol mehr ausgeschieden, also vielleicht weniger verbrannt wird, als vom o- und p-Kresol [1]).

Die zweiwertigen Phenole können hierbei Mono- oder Dischwefelsäuren bilden [2]). So wurde z. B. nach Eingabe von Resorzin aus dem Harn die Diresorzylschwefelsäure $C_6H_4(SO_4H)_2$ dargestellt.

Von den dreiwertigen Phenolen geht Pyrogallol $C_6H_3(OH)_3$ zum Teil unverändert in den Harn über, zum Teil wird es oxydiert.

Auch die Äther der Phenole [3]) paaren sich mit Schwefelsäure wie Guajakol 1 · 2-$C_6H_4 <^{OCH_3}_{OH}$, Methylhydrochinon 1 · 4-$C_6H_4 <^{OCH_3}_{OH}$, p-Oxy-Phenetol $C_6H_4 <^{OC_2H_5}_{OH}$.

Von Halogenverbindungen der Phenole wird p-Jodphenol [4]) und Tribromphenol als Ätherschwefelsäure ausgeschieden.

o-Nitrophenol verbindet sich ebenfalls mit Schwefelsäure, m- und p-Nitrophenol scheinen zum Teil unverändert ausgeschieden zu werden, zum kleinen Teil werden sie zu p-Amidophenol reduziert [5]). Nach Eingabe von Pikrinsäure $C_6H_2 {}^{OH}_{(NO_2)_3}$ sind die Ätherschwefelsäuren des Harns nicht mit Sicherheit vermehrt.

Die Sulfosäuren der Phenole — p-phenolsulfosaures Kalium und guajakolsulfosaures Natrium [6]) — werden unverändert ausgeschieden.

Der Eintritt einer Karboxylgruppe in den Kern wirkt verschieden.

Salizylsäure bildet keine Ätherschwefelsäure [7]), dagegen ihr Methylester und das Salizylamid [8]) $HO \cdot C_6H_4CO \cdot NH_2$, ebenso m- und p-Oxybenzoesäure. Auch Protokatechusäure, Gentisinsäure [9]), Vanillin- und Isovanillinsäure werden zum größten Teil als Ätherschwefelsäuren ausgeschieden [10]).

---

1) D. Jonescu, Biochem. Zeitschrift **1**, 399 (1906).
2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 335 (1878).
3) V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 180 (1889). O. Kühling, Jahresber. f. Tierchem. **18** (1888), 115. Th. Knapp und F. Suter, Arch. f. experim. Pathol. **50**, 332 (1903).
4) F. Röhmann, Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 9.
5) E. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 497 (1906)
6) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 91 (1871). E. Baumann-Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 253 (1877). Th. Knapp-F. Suter a. a. O.
7) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 253 (1877), **2**, 346 (1878).
8) St. Bondzýnski, Arch. f. experim. Pathol. **38**, 88 (1897).
9) A. Likhatscheff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 422 (1895).
10) Pio Marfori, Jahresber. f. Tierchem. **27**, (1897) 108.

Wie kommt die Bildung der Ätherschwefelsäuren zustande? Wenn man die Formeln der eingeführten Phenole mit der der ausgeschiedenen Ätherschwefelsäuren vergleicht, so könnte man leicht zu der Vorstellung gelangen, daß es sich bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren um eine einfache Anhydridbildung handelt

$$C_6H_5(OH) + H_2SO_4 = C_6H_5 \cdot SO_4H + H_2O.$$

Daß selbst E. Baumann diese Vorstellung hatte, zeigt sein Versuch, die Karbolvergiftung durch Darreichung von Natriumsulfat zu bekämpfen. Diese Vorstellung ist aber nicht richtig. Darreichung von Natriumsulfat bei Karbolvergiftung hat sich bei Mensch und Tier als unwirksam erwiesen. Wenn man einem Kaninchen eine tödliche Dosis Phenol — 0,55 g für das Kilo Körpergewicht — unter die Haut spritzt[1]), so geht das Tier zugrunde, auch wenn man kurz nach der Eingabe des Phenols Na_2SO_4 unter die Haut oder in eine Vene einführt. Ebenso unwirksam sind äthylschwefelsaures Natrium $C_2H_5O \cdot SO_2 \cdot ONa$, Natriumpyrosulfat $NaOSO_2 \cdot O \cdot SO_2ONa$, Natriumdithionat $NaO \cdot SO_2 \cdot SO_2 \cdot ONa$. Dagegen ließen sich Kaninchen, welche die absolut letale Dosis erhalten hatten, retten, wenn man nachträglich Natriumsulfit $NaO \cdot SO \cdot ONa$ in die Vene einfließen ließ. Wegen der Giftigkeit des Natriumsulfits war die Wirkung eine beschränkte. Ähnlich wirkte das Aldehydnatriumbisulfit (äthoxysulfonsaures Natrium $HOC_2H_4 \cdot SO_2ONa$). Taurin war unwirksam, ebenso Natriumthiosulfat $NaO \cdot SO_2 \cdot SNa$. Die Wirkung des Natriumpyrosulfits $NaSO_2 \cdot O \cdot SO_2Na$, von dem man einen Zerfall in 2 Moleküle Sulfit $NaSO_2OH$ erwarten konnte, war zweifelhaft.

Eine Erklärung für diese Wirkung des Sulfits und seiner Aldehydverbindung läßt sich nach Tauber-Hofmeister durch die Annahme geben, daß die Paarung des Phenols mit dem Sulfit unter gleichzeitiger Oxydation erfolgt

$$C_6H_5(OH) + HSO_3Na + O = C_6H_5 \cdot OSO_3Na + H_2O.$$

Gestützt wird sie durch die Beobachtung von Katsuyama[2]), daß Vergiftung mit Kohlenoxyd oder Amylnitrit, d. h. nach Ansicht dieses Forschers, Herabsetzung der Oxydationskraft des Organismus, die Synthese der Ätherschwefelsäure beeinträchtigt.

Will man hieraus einen Schluß auf die Bildung der Ätherschwefelsäuren nach alleiniger Eingabe von Phenolen machen, so müßte man annehmen, daß beim Eiweißstoffwechsel schwefelhaltige Produkte entstehen, deren Schwefel unter Oxydation an das Phenol gebunden wird[3]).

Als Ort, wo die Synthese der Ätherschwefelsäuren im Körper erfolgt, kommt in erster Reihe, wenn auch nicht ausschließlich[4]), die Leber in Betracht. Wenn man zum Blut, das man durch die Organe unmittelbar nach dem Tode hindurchleitet, eine kleine

---

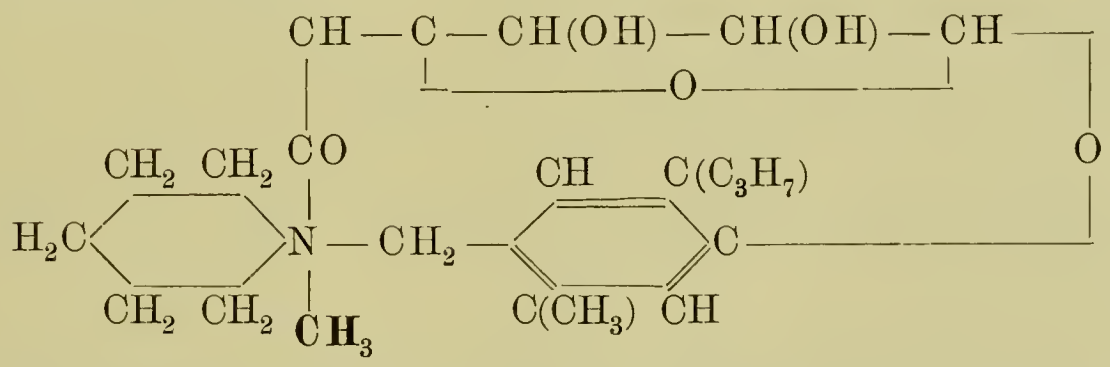
1) S. Tauber, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 197 (1895).
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 83 (1901).
3) Vgl. auch O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **14**, 303 (1881).
4) S. Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 305 (1900).

Menge Phenol, in Natriumkarbonat gelöst, hinzusetzt, so bilden sich verhältnismäßig nicht unbedeutende Mengen von Ätherschwefelsäuren in der Leber; bei Niere und Lungen sind die Mengen minimal und bei Muskeln und Darm ist ihre Bildung überhaupt nicht nachweisbar[1]).

Die Ätherschwefelsäuren könnten hierbei durch Paarung des Phenols mit der im Blut bezw. in der Leber schon vorhandenen Schwefelsäure entstehen. Das ist aber nach dem soeben Gesagten unwahrscheinlich; wahrscheinlicher ist es, daß sie auch hier unter Oxydation von gewissen schwefelhaltigen Stoffwechselprodukten sich bilden. Der Versuch, durch Zusatz von Zystin zum Blute die Bildung von Ätherschwefelsäuren zu befördern, war ohne Erfolg. Ob neben der Paarung mit Schwefelsäure bei der Durchleitung auch eine Paarung mit Glykuronsäure erfolgt, muß noch durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

Eine Paarung von Phenolen mit Glykuronsäure wurde bisher festgestellt beim Phenol, Kresol, Hydrochinon, Resorzin, Thymol, Karvakrol, p-Oxyphenetol[2]).

Die Paarung erfolgt auch, wenn an den Phenolen größere Atomkomplexe haften, z. B. beim Thymotin- und Karvakrolpiperidid[3]). In letzterem Falle findet bemerkenswerterweise gleichzeitig mit der Paarung von Glykuronsäure eine Methylierung des einen Stickstoffatoms statt; es entsteht



Darstellung von Phenolglykuronsäure aus Harn[4]). Der Harn eines längere Zeit unter Zugabe von Phenol gefütterten Hammels wird mit gepulvertem Bleiazetat geschüttelt. Das Filtrat wird mit Bleiessig ausgefällt und der Niederschlag nach gründlichem Auswaschen unter sorgfältigem Verreiben mit Schwefelammonium in gelinder Wärme zersetzt. Das Filtrat vom Bleisulfid wird eingeengt. Die Masse erstarrt in einigen Tagen kristallinisch. Zur Trennung von Benzoe- und Hippursäure reibt man mit Wasser an, filtriert und engt ein, bis sich die ersten Kristalle zeigen. Dann fällt man mit Bleiazetatlösung, filtriert und fällt aus dem Filtrat die Phenolglykuronsäure durch Bleiessig. Der Niederschlag wird ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Eindampfen die Phenolglykuronsäure und ist nach einmaliger Kristallisation aus heißem Wasser rein. Diese Phenolglykuronsäure erwies sich als β-Phenol-d-Glykuronsäure und identisch mit der synthetisch dargestellten (s. S. 193).

---

[1]) G. Embden u. Karl Gläßner, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 310 (1902). G. Embden, **2**, 591 (1902). Daselbst Literatur.

[2]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 247 (1890). F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 514 (1892). V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 180 (1889). K. Katsuyama-S. Hata, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2583 (1898). A. Falck, Jahresber. f. Tierchem. **32**, 114 (1902).

[3]) H. Hildebrandt, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 278 (1900).

[4]) E. Salkowski-C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **2**, 307 (1907).

Verfolgt man das Verhalten der Phenole im Organismus unter wechselnden Bedingungen, so beobachtet man, daß bald mehr Schwefelsäuren, bald mehr gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden werden. Wovon dieser Wechsel abhängt, läßt sich nicht mit Sicherheit erkennen. J. Wohlgemut[1]) nimmt an, daß die Bildung der Glykuronsäure der Ausdruck für ein geschwächtes Oxydationsvermögen des Organismus sei (vgl. S. 198). Nach Cafiero[2]) steigt die Menge der Phenolglykuronsäure, wenn man längere Zeit neben Phenol Kohlehydrate füttert. Nach A. Pugliese[3]) soll beim hungernden Hund ein Teil des in ziemlich großen Dosen verabreichten Phenols sogar frei in den Urin übergehen.

Eine Oxydation am Kern beobachtet man beim Phenol C_6H_5OH. Der Harn enthält nach seiner Darreichung, ähnlich wie nach der Darreichung von Benzol neben Phenol auch Hydrochinon und Brenzkatechin[4]).

o- und p-Chlorphenol scheinen zu Dioxybenzolen oxydiert werden zu können[5]).

Auch die Äther des Phenols sind einer Oxydation am Kern fähig.

Phenolätherschwefelsäure $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_3K$ wird beim Hunde, wenn auch in geringem Umfange, zu Hydrochinonschwefelsäure oxydiert[6]).

Phenolglykolsäure $C_6H_5OC_2H_3O$ wird unverändert ausgeschieden[7]).

Anisol $C_6H_5(OCH_3)$ wird zu $C_6H_4{<}^{OH}_{OCH_3}$.

Phenetol $C_6H_5(OC_2H_5)$ wird zu $p\text{-}C_6H_5{<}^{OH}_{OC_2H_5}$[8]).

Von Guajakol $1\cdot2\text{-}C_6H_4{<}^{OH}_{OCH_3}$ werden beim Menschen nach Eingabe von 1 g im Tage 25—50 % als Ätherschwefelsäure ausgeschieden, ein Teil als Glykuronsäure, ein kleiner Teil gelangt frei in den Harn, zum Teil wird es aber auch zu Pyrogallol- bezw. Oxyhydrochinonderivaten oxydiert.

Guajakolglyzerinäther $C_6H_4{<}^{O\cdot C_3H_7O_2}_{OCH_3}$ wird zum Teil anscheinend am Kern oxydiert und das gebildete Phenol als Ätherschwefelsäure ausgeschieden.

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 41.
2) Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 314.
3) Jahresber. f. Tierchem. **24** (1894), 545.
4) E. Baumann-C. Preuße. Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 156 (1879). Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879, S. 245. M. Nencki-Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 325.
5) M. Nencki, Opera omnia II, S. 441, Braunschweig 1904.
6) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 91 (1871). Baumann und Preuße, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 159 (1879).
7) M. Nencki-P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 335 (1880).
8) V. Lehmann. Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 181 (1889).

Guajazetinsäure $C_6H_4 < \begin{matrix} O \cdot C_2H_3O \\ OCH_3 \end{matrix}$ wird unverändert ausgeschieden[1]).

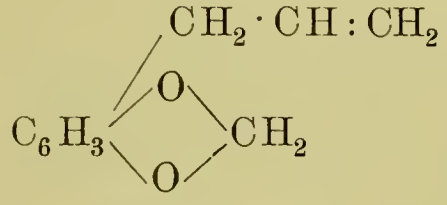
Eine Oxydation der Seitenkette erfolgt beim p-Kresol. Ein Teil von ihm wird in p-Oxybenzoesäure übergeführt[2]). Die Metaverbindung wird nicht angegriffen und o-Kresol angeblich zu Hydrochinon (Gentisinsäure?) oxydiert.

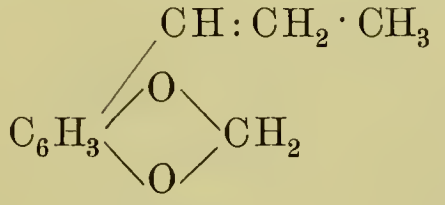
Thymol $HO \cdot C_6H_3 < \begin{matrix} CH_3 \\ C_3H_7 \end{matrix}$ wird in der Hauptmenge als Ätherschwefelsäure bezw. gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden, ein kleiner Teil scheint aber auch oxydiert zu werden[3]).

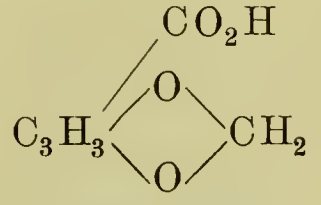
Von Phenoläthern wird Anethol $C_6H_4 < \begin{matrix} CH:CH \cdot CH_3 \\ OCH_3 \end{matrix}$ zu Anissäure $C_6H_4 < \begin{matrix} CO_2H \\ OCH_3 \end{matrix}$ oxydiert. Mit ihr erscheint im Harn als Nebenprodukt auch eine Ätherschwefelsäure.

Eugenol $C_6H_3 < \begin{matrix} CH_2 \cdot CH:CH_2 \\ OCH_3 \\ OH \end{matrix}$ verläßt den Organismus zum größeren Teil als Ätherschwefelsäure[4]).

Safrol und Isosafrol werden zu Piperonylsäure oxydiert.


Safrol


Isosafrol


Piperonylsäure

Die Beobachtungen über das Verhalten der Kohlenwasserstoffe und Phenole deuten darauf hin, daß sowohl die Oxydation, welche Kohlenwasserstoffe und Phenole bei ihrem Durchgang durch den tierischen Organismus erfahren, sowie die Fähigkeit zur Paarung mit Schwefelsäure und Glykuronsäure vom sterischen Aufbau der Moleküle abhängig ist. Zu einer sicheren Aufstellung der hier herrschenden Gesetze ist aber das biologische Material noch sehr ungenügend. Außerdem sind zurzeit unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der Stereochemie noch zu wenig entwickelt, um uns ein Verständnis für die hier vor sich gehenden Prozesse zu vermitteln. Ähnliches gilt auch für die im folgenden Abschnitt zu besprechende Paarung der aromatischen Säuren mit Glykokoll.

---

[1]) Th. Knapp und F. Suter a. a. O.

[2]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 250 (1879).

[3]) F. Blum, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 5; Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 514 (1892).

[4]) O. Kühling, Jahresber. f. Tierchem. **18** (1888), 115. P. Giacosa, Jahresber. f. Tierchem. **16**, 81 (1886).

Paarung der aromatischen Monokarbonsäuren mit Glykokoll.

Eine Reihe von aromatischen Säuren paart sich im Organismus der Säugetiere mit der Aminoessigsäure in der Weise, daß das Hydroxyl der Karboxylgruppe mit einem Wasserstoffatom der Aminogruppe unter Bildung von Wasser austritt. Nach Fütterung von Benzoesäure entsteht im Körper der Säugetiere Hippursäure[1]).

$$\underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5 \cdot COOH} + \underset{\text{Glykokoll}}{HNH \cdot CH_2 \cdot COOH} = \underset{\text{Hippursäure}}{C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH} + H_2O$$

Der Paarung mit Glykokoll sind die folgenden Säuren fähig:

Benzoesäure, o-m-Chlor-, m-Brom-, o-m-p-Fluor-, m-p-Nitrobenzoesäure (o-Nitrobenzoesäure wird unverändert ausgeschieden), ferner

$$\underset{\text{Toluylsäure}}{C_6H_4 < \begin{matrix} CH_3 \\ CO_2H \end{matrix}} \quad \underset{\text{Mesitylensäure}}{C_6H_3 < \begin{matrix} (CH_3)_2 \\ COOH \end{matrix}} \quad \underset{\text{Kuminsäure}}{C_6H_4 < \begin{matrix} C_3H_7 \\ CO_2H \end{matrix}} \quad \underset{\text{Phenylessigsäure}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO_2H}$$

und ihre Monohalogenverbindungen[2]).

Es paaren sich nicht:

$$\underset{\text{Mandelsäure}}{C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H} \quad \text{und} \quad \underset{\text{Phenylglykolsäure.}}{C_6H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO_2H}$$

Weiter paaren sich:

$$\underset{\substack{\text{o-Salizylsäure} \\ \text{m-p-Oxybenzoesäure}}}{C_6H_4 < \begin{matrix} OH \\ CO_2H \end{matrix}} \quad \underset{\text{p-Anissäure}}{C_6H_4 < \begin{matrix} OCH_3 \\ CO_2H \end{matrix}} \quad \underset{\text{p-Oxyphenylessigsäure.}}{C_6H_4 < \begin{matrix} OH \\ CH_2 \cdot CO_2H \end{matrix}}$$

Es paaren sich nicht mit Glykokoll:

p-Kresotinsäure $C_6H_3 \begin{cases} OH \\ CH_3 \\ CO_2H \end{cases}$ Protokatechusäure 1·2·4 $C_6H_3 \begin{cases} OH & 1 \\ OH & 2 \\ CO_2H & 4 \end{cases}$

Gentisinsäure $C_6H_3 \begin{cases} OH & 1 \\ OH & 4 \\ CO_2H & 2 \end{cases}$ Homogentisinsäure $C_6H_3 \begin{cases} OH & 1 \\ OH & 4 \\ CH_2CO_2H & 2 \end{cases}$

Vanillinsäure $C_6H_3 \begin{cases} OH & 1 \\ OCH_3 & 2 \\ CO_2H & 4 \end{cases}$ Isovanillinsäure $C_6H_3 \begin{cases} OCH_3 & 1 \\ OH & 2 \\ CO_2H & 4 \end{cases}$

Veratrumsäure $C_6H_3 \begin{cases} OCH_3 & 1 \\ OCH_3 & 2 \\ CO_2H & 4 \end{cases}$; Piperonylsäure $C_6H_3 \begin{cases} O \\ O \\ CO_2H \end{cases} CH_2$

paart sich aber.

---

[1]) Geschichte d. Entdeckung s. Heffter, Ergebnisse d. Physiol. **4**, 252, Wiesbaden 1905. N. Sieber und A. Smirnow, Monatsh. f. Chem. **8**, 88 (1887). Leo v. Nencki, Inaug.-Diss. Bern 1873. M. Nencki, Opera omnia I, 58, Braunschweig 1904.

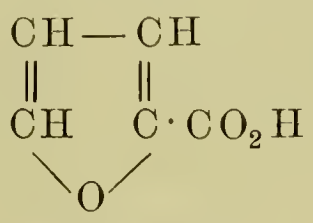
[2]) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 365 (1903).

Es paart sich nicht die Gallussäure 1·2·3·5 $C_6H_2\begin{matrix}(OH)_3\\CO_2H\end{matrix}$.

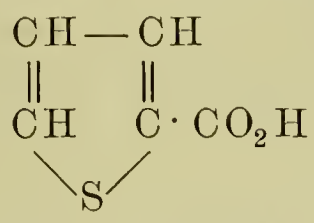
Warum sich die einen Säuren mit Glykokoll paaren, die anderen nicht, läßt sich bisher nicht sagen; vermutlich handelt es sich hierbei um „sterische Hinderungen".

Die Säuren, welche bei der Paarung mit Glykokoll entstehen, werden mit dem Namen der Säure unter Anhängen der Silbe „ur" bezeichnet, also Toluylursäure, Salizylursäure etc.

Außer den angeführten aromatischen Säuren treten mit Glykokoll gepaart in den Harn über Furfurolsäure und Thiophensäure



Furankarbonsäure



Thiophenkarbonsäure.

Ein eigenartiges Verhalten zeigt die Benzoesäure im Körper der Vögel. Sie paart sich hier nicht mit Glykokoll, sondern mit Diaminovaleriansäure (Ornithin) zur optisch aktiven Ornithursäure [1]).

Von den so entstandenen Glykokollverbindungen ist ein regelmäßiger Bestandteil des Harns der Säugetiere die Hippursäure [2]).

Hippursäure. Die Menge Hippursäure, die von einem Menschen im Tage ausgeschieden wird, beträgt 01,—2 g; vom Hund im Hunger 0,053—0,204 g in 24 Stunden [3]). Viel reichlicher ist sie im Harn der Pflanzenfresser enthalten. Der Harn der Rinder enthält je nach der Ernährung 0,4—2,7 % Hippursäure, im Tag 150 g, der eines Hammels 10—15 g, der eines Kaninchens 0,05—0,09 g im Tag. Im Harn der großen Pflanzenfresser findet sich neben ihr auch Phenazetursäure, in kleineren Mengen vielleicht auch die Oxybenzursäure und Oxyphenazetursäure.

Hippursäure bildet milchweiße, halbdurchsichtige, vierseitige Prismen und Säulen, die an den Enden in zwei oder vier Flächen auslaufen und häufig in Drusen vereinigt sind. Schmp. 187,5, löslich in 600 Teilen Wasser von 0°, viel leichter löslich in heißem, leicht löslich in Alkohol, schwerer löslich in Äther, aber leicht in Essigäther, sehr schwer in Chloroform, unlöslich in Benzol, Petroleumäther, Schwefelkohlenstoff. Die Salze der Alkalien sind in Wasser leicht löslich, die des Silbers, Kupfers und Bleies schwer, die des Eisens unlöslich.

Durch Kochen mit Säuren, sowie durch gewisse Fermente wird die Hippursäure unter Aufnahme von Wasser in Benzoesäure und Glykokoll gespalten.

$$C_6H_5\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot CO_2H + H_2O = C_6H_5CO_2H + NH_2\cdot CH_2\cdot CO_2H.$$

---

[1]) M. Jaffé, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1925, **11**, 406.

[2]) Lit. b. W. Wiechowski, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 268 (1906).

[3]) E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 500.

Diese Spaltung erfolgt durch Bakterien im Harn und kann sogar schon in der Blase eintreten. Benzoesäure, die man frei im Harn findet, kann also erst nachträglich aus Hippursäure entstanden sein.

Lückes Reaktion. Läßt man starke Salpetersäure in der Siedehitze auf Hippursäure einwirken, dampft zur Trockene ab, bringt den Rückstand in ein Glasröhrchen und erhitzt, so entwickelt sich selbst bei Verwendung sehr kleiner Mengen Hippursäure ein starker, bittermandelähnlicher Geruch von Nitrobenzol.

Erhitzt man Hippursäure im Reagensglase über ihren Schmelzpunkt, so färbt sich die Masse rot, weiterhin bildet sich an der Wand ein Sublimat von Benzoesäure, zugleich entwickelt sich anfangs ein angenehmer Heugeruch, später der Geruch nach Bittermandeln durch Bildung von C_6H_5CN u. HCN[1]).

Zur Darstellung der Hippursäure wird frischer Pferdeharn zum Sirup eingedampft und nach dem Erkalten mit konzentrierter Salzsäure versetzt, bis rotes Lackmoidpapier nicht mehr gebläut wird. Die sich hierbei ausscheidende Hippursäure wird aus heißem Wasser umkristallisiert, läßt sich aber hierdurch nicht völlig von färbenden Substanzen befreien. Um dies zu erreichen sind verschiedene Verfahren angegeben. Nach Curtius leitet man in die siedende Lösung der Hippursäure Chlor, kühlt ab, trennt die Mutterlauge von den Kristallen und wäscht mit Wasser.

Nachweis und Bestimmung der Hippursäure nach Bunge-Schmiedeberg[2]). Der Harn wird mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht, filtriert, fast zur Trockene verdunstet und der Rückstand wiederholt mit kaltem Wasser ausgezogen. Von der Lösung wird der Alkohol vollständig abdestilliert, die rückständige wässerige Flüssigkeit wird mit Salzsäure angesäuert und mindestens 5 mal mit stets neuen Mengen von Essigäther ausgeschüttelt. Der abgehobene Essigäther wird durch Schütteln mit Wasser gewaschen und bei mäßiger Temperatur verdunstet. Zur Entfernung von Benzoesäure, Fetten und anderen Substanzen wird dieser Rückstand mit Petroläther behandelt. Die Säure wird dann in wenig warmem Wasser gelöst, die Lösung mit etwas Tierkohle digeriert und bei höchstens 50—60° zur Kristallisation verdunstet.

Nach einem anderen, von Th. Pfeiffer, C. Bloch und Rieke[3]) ausgearbeiteten Verfahren wird der Harn nach Zusatz von Schwefelsäure unter Ersatz des verdampfenden Wassers destilliert und im Destillat die Benzoesäure in bestimmter Weise titrimetrisch ermittelt; weiteres s. Original, daselbst auch Kritik der bisher angewandten Methoden.

Phenazetursäure[4]) $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ findet sich in den Mutterlaugen der Hippursäure und wird diesen durch Schütteln mit Äther entzogen. Sie kristallisiert in charakteristischen Blättchen, die leicht von den Nadeln der in Wasser schwerer löslichen Hippursäure zu unterscheiden sind. Schmp. 143°.

Synthese: Hotter, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **38**, 117.

Die Bedingungen für die Paarung der aromatischen Säuren mit Glykokoll.

Wenn man dem Menschen und den verschiedenen Tieren die oben erwähnten aromatischen Säuren in den Darmkanal einführt oder unter die Haut spritzt, so ist die Menge der mit Glykokoll gepaarten Verbindungen, die durch den Harn ausgeschieden werden, eine verschiedene, je nach der Art der eingeführten Säure und nach der Art

---

[1]) Vgl. Neubauer-Vogel, Analyse d. Harns, Wiesbaden.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. **6**, 233 (1876).

[3]) Mitt. d. landw. Inst. d. kgl. Univers. Breslau **2**, 273 (1902). Jahresber. f. Tierchem. **32**, 364 (1902), s. auch A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **6**, 502 (1907).

[4]) E. Salkowski, Zeitschr. **9**, 233 (1885). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 3010 (1884).

der Individuen. Karnivoren bilden weniger Hippursäure als Herbivoren[1]). Ja, selbst bei derselben Art von Individuen wechselt der Umfang der Paarung „infolge einer individuell verschiedenen Größe der synthetischen Kraft".

Von dem Teil der eingeführten Benzoesäure, der nicht als Hippursäure ausgeschieden wird, verschwindet ein Teil vollständig beim Durchgang durch den Organismus, ein anderer wird beim Kaninchen[2]) in Form einer gepaarten Glykuronsäure (nicht als Benzylglykuronsäure), beim Hammel als Benzoylglykuronsäure[3]) ausgeschieden, ein weiterer Teil gelangt unverändert in den Harn. Ähnlich scheinen sich auch die anderen Säuren zu verhalten.

Die Bildung von Hippursäure setzt voraus, daß die für sie erforderliche Menge Glykokoll zur Verfügung steht. Dies ist, wenn die Menge der Benzoesäure nicht zu groß ist, selbst im Hunger der Fall. Fehlt Glykokoll, so tritt Paarung mit Glykuronsäure ein.

Zur Vereinigung von Benzoesäure und Glykokoll scheinen die verschiedenen Organe befähigt zu sein. Mit Sicherheit ist aber nur für die Niere bewiesen, daß in ihr die Hippursäurebildung erfolgt. Notwendig für die Synthese ist die Anwesenheit von Sauerstoff. Hippursäure bildet sich, wenn man sauerstoffhaltiges Blut unter Zusatz von benzoesaurem Natrium und Glykokoll durch die Nieren eines Hundes leitet, selbst noch zweimal vierundzwanzig Stunden nach dem Tode[4]). Durch gewisse Gifte — Chinin, Äthylendiamin[5]) — kann die Synthese gehemmt werden. Sie kommt aber noch zustande im Brei zerriebener Nieren, wenn man ihn unter einem gewissen Sauerstoffdruck stehen läßt[6]).

Die Bildung der Hippursäure als einen durch ein Enzym vermittelten Anhydridprozeß aufzufassen, entsprechend der Gleichung

$$\underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5 \cdot CO_2H} + \underset{\text{Glykokoll}}{NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H} = H_2O + \underset{\text{Hippursäure}}{C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H}$$

bildet zurzeit noch dieselben Schwierigkeiten wie bei anderen, ähnlichen Vorgängen. J. E. Abelous und H. Ribaut[7]) sehen diese wesentlich darin, daß die Synthese endothermisch verläuft, und suchen sie exothermisch zu gestalten, indem sie den mit 2 % Fluornatrium versetzten Nierenbrei unter Durchleiten von Luft mit Benzaldehyd und Glykokoll digerieren. Sie fanden unter diesen Bedingungen eine Zunahme von Hippursäure und zwar, außer bei Anwendung von fein zerriebenen Nieren, auch mit Pferdeblut allein. Wenn nun auch eine Synthese von Hippursäure aus Benzaldehyd und Glykokoll etwas

---

1) Th. Brugsch u. R. Hirsch, Zeitschr. f. experim. Pathol. **3**, 633 (1906).
2) Conrad Siebert, Über die nach Benzaldehyd und Benzosäuredarreichung im Harn auftretenden reduzierenden Stoffe. Inaug.-Diss. Königsberg 1901.
3) A. Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. **6**, 502 (1907).
4) G. Bunge u. O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **6**, 233 (1877). A. Hoffmann, ebenda **7**, 233 (1877). W. Kochs, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **20**, 64 (1879). W. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 365 (1879).
5) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 97 (1898).
6) E. Bashford-W. Cramer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 324 (1902).
7) Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900), 977.

anderes ist als eine solche aus Benzoesäure und Glykokoll, so ist dies doch immerhin eine sehr beachtenswerte Angabe. Sie würde wohl am einfachsten so erklärt werden können, daß die Aminosäure sich an den Benzaldehyd anlagert und die entstehende Verbindung alsbald weiter oxydiert wird.

$$C_6H_5 \cdot CHO + NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H = C_6H_5 \cdot CH < \begin{matrix} NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H \\ OH \end{matrix}$$

$$C_6H_5 \cdot CH < \begin{matrix} OH \\ NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H \end{matrix} + O = C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H + H_2O$$

Sie legt den Gedanken nahe, daß beim Durchblutungsversuche durch Reduktion der Benzoesäure Benzaldehyd entsteht und über diesen die Reaktion nach vorstehender Gleichung verläuft. Das würde nicht ausschließen, daß daneben auch eine Oxydation des Aldehyds zur Säure und eine Paarung mit Glykuronsäure (s. S. 425) stattfindet.

Der Versuch, mittelst der Nierendurchblutung Benzoesäure an eine andere Aminosäure als Glykokoll zu paaren, ist mit Alanin gemacht worden[1]). Es wurde eine von der Hippursäure verschiedene, aber bisher nicht identifizierte, kristallinische Verbindung erhalten. Beim Durchleiten von Benzoesäure und Leuzin entstand eine nur geringe Menge gewöhnlicher Hippursäure. Nach Fütterung von Benzoesäure und Alanin enthält der Harn nur Hippursäure[2]).

Den Kräften, welche in den Organen die Synthese der Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll vermitteln, wirken andere, fermentähnliche entgegen, die von ihrem Entdecker O. Schmiedeberg als Histozyme[3]) bezeichnet werden. Man kann aus Organen Wasserextrakte erhalten, die auch bei Ausschluß von Bakterien die Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zerlegen. Das Ferment läßt sich durch Alkohol fällen und wieder in Wasser lösen. Seine Menge ist in den verschiedenen Organen und auch in denselben Organen bei verschiedenen Tieren verschieden. Ob ein Organ mehr oder weniger Hippursäure bildet, hängt also ab teils von seinem Vermögen Hippursäure zu bilden, teils von der Menge des in ihm enthaltenen Histozyms.

Das Histozym vermag auch Benzylamin zu spalten. Wenn man Schweineblut unter Zusatz von Benzylamin durch Schweinenieren leitet, so entsteht Benzoesäure

$$\underset{\text{Benzylamin}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2} + H_2O = \underset{\text{Benzylalkohol}}{C_6H_5CH_2OH} + NH_3$$

Hippursäure bildet sich in diesem Falle auch bei Anwesenheit von Glykokoll nicht; setzt man aber zum Blut unmittelbar Benzoesäure und Glykokoll, so findet die Hippursäurebildung statt. Es handelt sich hier, wie in anderen Fällen, um eine interessante Konkurrenz der zusammengehörigen, synthetisch und spaltend wirkenden Enzyme.

---

1) A. Hoffmann, Arch. f. experim. Pathol. Bd 7, **233** (1879).
2) F. Wingler, Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900), 92. Inaug.-Diss. Freiburg.
3) Arch. f. experim. Pathol. **14**, 379 (1881).

32. Kapitel.

Abbau der aromatischen Aminosäuren im Organismus. 1. Abbau durch die Fäulnis. 2. Fütterungsversuche mit aromatischen Aminosäuren und ihren Abbauprodukten. 3. Die aromatischen Substanzen des Harns bei schweren Stoffwechselstörungen. 4. Die Alkaptonurie. 5. Alkaptonbildung durch pflanzliche und tierische Oxydasen.

Adrenalin.

Abbau der aromatischen Aminosäuren im Organismus.

Zu den Aminosäuren, welche durch Säure- oder Fermentspaltung aus den Eiweißstoffen erhalten werden, gehören, wie früher wiederholt erwähnt wurde, Phenylalanin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ und Tyrosin $(HO)C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (NH_2) \cdot CO_2H$. Wir nahmen an, daß auch diese Aminosäuren, ebenso wie die der Fettreihe, sich im Stoffwechsel bilden, aber bald wieder zersetzt werden. Kohlenstoff und Wasserstoff, sowohl des aromatischen Kerns wie der Seitenkette, werden zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, aus dem Stickstoff der Aminogruppe bildet sich Harnstoff [1]). Wir können nun durch eine genauere Untersuchung des Abbaues dieser beiden aromatischen Aminosäuren die Anschauungen, die wir uns bisher über die Art des Abbaues der Aminosäuren im Stoffwechsel gemacht haben, auf ihre Richtigkeit prüfen und ergänzen.

Als Untersuchungsmethoden stehen uns zur Verfügung 1. Fäulnisversuche, 2. Fütterungsversuche, mit den Aminosäuren selbst und ihren Abbauprodukten. 3. Beobachtungen am Menschen bei gewissen Stoffwechselstörungen.

1. Abbau der aromatischen Aminosäuren durch die Fäulnis.

Bei Fäulnisversuchen, die mit Phenylalanin selbst angestellt wurden, wurde bisher nur Phenylessigsäure nachgewiesen [2]). Bei der Fäulnis von Eiweiß [3]) entsteht aber außer ihr auch Phenylpropionsäure. Beide Säuren können sich hierbei, soweit wir wissen, nur aus Phenylalanin gebildet haben. Als ein weiteres Umwand-

---

1) O. Schultzen-M. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**, 124 (1872).
2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 282 (1883).
3) E. u. H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 107, 648.

lungsprodukt des Phenylalanins ist auch Phenyläthylamin[1]) zu betrachten. Es wurde bei der Fäulnis von Leim gefunden.

Aus Phenyl-Amidoessigsäure $C_6H_5CH(NH)_2CO_2H$, dem Homologen des Phenylalanins, entstehen bei der Fäulnis kleine Mengen von Mandelsäure $C_6H_5CH(OH)CO_2H$[2]). Nach Analogie hiermit könnte aus Phenylalanin sich Phenylmilchsäure bilden.

Die Abbauprodukte des Phenylalanins wären also

a) Phenylmilchsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$
Phenylpropionsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
b) Phenyläthylamin	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
Phenylessigsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$.

Bei der Fäulnis von Tyrosin wurden gefunden: p-Oxyphenylpropionsäure[3]), p-Oxybenzoesäure[4]) und Kresol[5]). Bei der Fäulnis von p-Oxyphenylpropionsäure[6]) entsteht p-Oxyphenylessigsäure und neben Kresol auch Phenol, bei der Fäulnis von p-Oxyphenylessigsäure[7]) Kresol, bei der Fäulnis von Oxybenzoesäure Phenol[8]). Alle diese Produkte entstehen auch bei der Fäulnis des Eiweißes.

Ein weiteres Abbauprodukt des Tyrosins ist das Oxyphenyläthylamin[9]). Es wurde gefunden bei der Digestion von Tyrosin mit Pankreasextrakt unter Ausschluß der Fäulnis und entsteht beim Erhitzen des Tyrosins auf 270°.

Auch die Oxyhydroparakumarsäure werden wir als Abbauprodukt des Tyrosins kennen lernen. Die Produkte, welche durch Zersetzung des Tyrosins entstehen können, lassen sich folgendermaßen gruppieren:

Abbauprodukte des Tyrosins.

Oxyhydroparakumarsäure	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$
Hydroparakumarsäure	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Oxyphenylessigsäure	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$
Kresol	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$
p-Oxybenzoesäure	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CO_2H$
Phenol	C_6H_5OH
Oxyphenyläthylamin	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
Oxyphenylessigsäure	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$.

---

1) M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1881). Spiro, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 347 (1901).
2) Tiemann-Friedländer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 1968.
3) E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 1450 (1878).
4) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 354 (1879), Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 312 (1879).
5) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 417 (1880).
6) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 312 (1880).
7) Derselbe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 381 (1880).
8) Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 65 (1877).
9) L. Emerson, Journ. of Medical Research **6**, Nr. 2, 1901.

Die chemischen Vorgänge, die bei der Fäulnis sowohl des Phenylalanins, wie des Tyrosins stattfinden, bestehen vermutlich in beiden Fällen zunächst in einer Desaminierung. Die Aminogruppe wird gegen Hydroxyl ausgetauscht; aus Phenylalanin entsteht Phenylmilchsäure, aus Tyrosin β-Oxyphenylmilchsäure. Es folgt weiter die Reduktion der Oxysäure: aus Phenylmilchsäure entsteht Phenylpropionsäure, aus Oxyhydroparakumarsäure Oxyphenylpropionsäure. Hierfür spricht, daß sich Hydroparakumarsäure nur bei Abschluß von Luft und unter Bedingungen bildet, unter denen eine Reduktion möglich ist.

Die Oxyphenylessigsäure entsteht nach E. Baumanns sehr bestimmter Angabe aus Oxyphenylpropionsäure. Es würde hier eine biologische Oxydation am α-Kohlenstoffatom stattfinden, ein Vorgang, der mit anderen Beobachtungen nicht recht im Einklang steht und deswegen einer Nachprüfung bedürftig erscheint.

Die Phenyl- und Oxyphenylessigsäuren, die bei der Fäulnis der Eiweißstoffe bezw. der Amidosäuren selbst entstehen, könnten sich aber vielleicht auch in der Weise bilden, daß durch fermentative Dekarboxylierung Phenyläthylamin bezw. Oxyphenyläthylamin entstehen, daß weiter die Aminogruppe gegen Hydroxyl ausgetauscht und der Alkohol zur Säure oxydiert wird.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OH$	$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2CO \cdot OH$

Die p-Oxybenzoesäure entsteht durch Oxydation der p-Oxyphenylpropionsäure.

Die Bildung von Kresol aus p-Oxyphenylessigsäure, sowie die Bildung von Phenol aus p-Oxybenzoesäure ist wieder die Wirkung einer Karboxylase. Die p-Oxyphenylpropionsäure wird nicht dekarboxyliert. Nach einer sehr sorgfältigen Untersuchung von E. Baumann[1]) entsteht bei ihrer Fäulnis kein p-Äthylphenol $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_3$.

2. Fütterungsversuche mit aromatischen Aminosäuren.

Wenn aromatische Aminosäuren von außen in den Darmkanal eingeführt werden oder in ihm durch Zersetzung von Eiweiß entstehen, so können sie teils unverändert resorbiert, teils durch die Fäulnis weiter zersetzt werden. Je nachdem der eine oder andere Vorgang überwiegt, können die zur Ausscheidung gelangenden Endprodukte verschieden sein.

Nach Fütterung von Phenylaminoessigsäure tritt wie bei der Fäulnis nur Desaminierung ein. Der Harn enthält Mandelsäure, die auch bei unmittelbarer Fütterung unverändert in den Harn übergeht.

r-Phenylalanin kann im Organismus des Hundes und des Menschen fast vollkommen verbrannt werden[2]). Ein kleiner Teil

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 313 (1880).
[2]) C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 60 (1883).

wird unverändert ausgeschieden, eine deutliche Zunahme der Hippursäureausscheidung — Bildung von Benzoesäure — tritt nicht ein.

Ähnlich verhält sich beim Hunde auch Phenylaminozimtsäure[1]). Beim Pflanzenfresser (Hammel)[2]) wird vom eingeführten Phenylalanin nur ein geringer Teil vollkommen verbrannt, bei ihm wird die Seitenkette oxydiert und die gebildete Benzoesäure als Hippursäure ausgeschieden.

Dieser Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern erklärt sich durch die verschiedene Intensität der Darmfäulnis. Beim Pflanzenfresser fällt das gefütterte Phenylalanin der Fäulnis anheim. Wie bei der Fäulnis außerhalb des Darms, wird auch in ihm Phenylpropionsäure gebildet. Diese wird resorbiert und im Stoffwechsel z. T. völlig verbrannt, z. T. nur zu Benzoesäure oxydiert[3]).

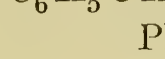
Es kann auch im Darmkanal Phenylessigsäure entstehen. Sie wird im Stoffwechsel zum Unterschied von der Phenylpropionsäure nicht angegriffen, sondern als Phenazetursäure ausgeschieden und findet sich deshalb auch als normaler Bestandteil im Harn der Rinder und Pferde[4]).

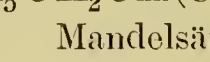
Im Darm des Hundes gelangt das Phenylalanin größtenteils unverändert zur Resorption und wird deswegen im Stoffwechsel vollkommen verbrannt (s. S. 432).

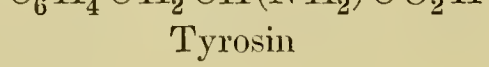
Nach Fütterung von Tyrosin kann beim Menschen die Menge der Phenole, beim Hunde die der aromatischen Oxysäuren um ein Geringes zunehmen.

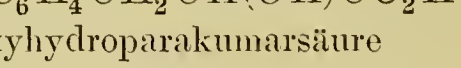
Tyrosin wird also hier ebenso wie Phenylalanin in einer gewissen Menge vollkommen verbrannt[5]).

Nach längerer Fütterung von Tyrosin enthält der Harn der Kaninchen Oxyhydroparakumarsäure (Oxyphenylmilchsäure), Hydroparakumarsäure (p-Oxyphenylpropionsäure) und Oxyphenylessigsäure[6]). Bei ihm sehen wir also außer den beiden aromatischen Oxysäuren, die bei der Fäulnis entstehen, auch die Oxyhydroparakumarsäure auftreten, deren Bildung bei der Fäulnis wir nur vermuteten. Ihre Bildung entspricht der oben erwähnten Bildung von Mandelsäure bei der Fäulnis und bei der Fütterung von Phenylamidoessigsäure — ein sicherer Beweis für die Wirkung von Aminasen im Stoffwechsel.


Phenylalanin


Mandelsäure

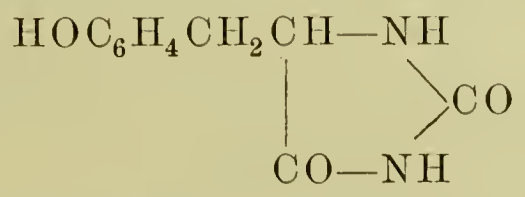

Tyrosin


Oxyhydroparakumarsäure

---

1) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 130 (1886).
2) Haralamb Vasiliu, Neue Untersuchungen über d. Muttersubstanzen d. im Tiere erzeugten Hippursäure. Inaug.-Diss. Breslau 1906.
3) F. Knoop, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 154 (1905).
4) E. u. H. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 653.
5) L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 241 (1878). K. Baas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 485 (1887).
6) H. Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 234 (1882).

Neben diesen Abbauprodukten erscheint aber auch Tyrosinhydantoin[1])



Dies ist von Bedeutung, weil es uns zeigt, daß Tyrosin unverändert vom Darm aus aufgenommen werden kann. Die Paarung mit dem Reste der Karbaminsäure schützt das Tyrosin vor dem weiteren Abbau im Stoffwechsel.

Einen Schutz gewährt auch die Paarung mit Schwefelsäure. Von gefüttertem tyrosinschwefelsaurem Kalium erschien eine gewisse Menge unverändert im Harn des Kaninchens[2]).

Für den Abbau des Tyrosins scheint also die Unversehrtheit der Amino- und der Hydroxylgruppe im aromatischen Kern eine Bedingung zu sein. Ob auch die Karboxylgruppe intakt sein muß, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit sagen. Nach subkutaner oder intravenöser Injektion von salzsaurem Tyrosinäthylester erschienen keine aromatischen Produkte im Harn. Daraus allein aber zu schließen, daß das Tyrosin vollkommen verbrannt wurde, ist wohl kaum angängig[3]).

Daß das Tyrosin im Darmkanal auch der Fäulnis anheimfallen kann, zeigt uns die Untersuchung des Harns besonders der großen Pflanzenfresser. Hier finden sich Oxyphenylessigsäure und Oxyphenylpropionsäure (s. o. S. 405).

Die im Harn enthaltenen aromatischen Oxysäuren stellen aber weder die Gesamtmenge der im Darm gebildeten Säuren dar, noch finden sie sich in demselben Mengenverhältnis, in dem sie entstanden sind. Denn die im Darmkanal aus dem Tyrosin durch Fäulnis gebildeten Säuren verhalten sich im Stoffwechsel sehr verschieden.

Die Oxyphenylpropionsäure wird vom Menschen nur zu etwa 14 % unverändert mit dem Harn ausgeschieden, zum Teil wird sie zu Oxybenzoesäure oxydiert. Oxyphenylessigsäure und Phenole bildeten sich nicht aus ihr.

Von Paraoxyphenylessigsäure gingen 78,6 % unverändert in den Harn über, der Harn enthielt keine Oxybenzoesäure.

Von Paraoxybenzoesäure wurden 51 % unverändert ausgeschieden, die Menge der Phenole hatte nur wenig zugenommen[4]).

Wir finden also in diesen Versuchen die schon bei der Phenylessigsäure beobachtete Tatsache, daß die Säure, die 2 Kohlenstoffatome in der Seitenkette enthält, viel schwerer im Organismus oxydiert wird, als die mit 3 Kohlenstoffatomen.

Die Bildung der Benzoesäure aus der Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure, sowie der Oxybenzoesäure aus Oxyphenylpropion-

---

[1]) Synthese und Eigenschaften s. M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 306 (1893).

[2]) C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 32 (1882).

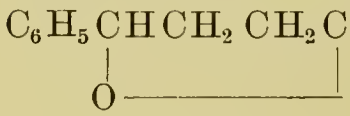
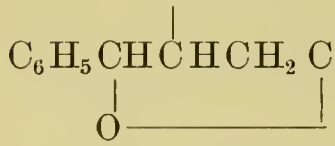
[3]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 189 (1889).

[4]) C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 23 (1882).

säure und Oxyphenylessigsäure bei der Fäulnis sind Oxydationen, wie sie ähnlich durch die Wirkung chemischer Oxydationsmittel, z. B. Chromsäure, erzielt werden können. Der Benzolkern ist widerstandsfähiger als die Seitenkette. Die Seitenkette läßt sich durch gewisse Oxydationsmittel schrittweise abbauen. Es gelingt dies nicht durch die Oxydasen von Gewebsextrakten[1]).

Der Oxydationsprozeß im tierischen Stoffwechsel muß ein ganz besonderer sein. Hier wird auch nur die Phenyl- und Oxyphenylpropionsäure oxydiert, die Phenyl- und Oxyphenylessigsäuren aber nicht, oder wenigstens nicht mit gleicher Leichtigkeit[2]).

Knoop[3]) hat untersucht, wie weit ähnliche Unterschiede, auch bei anderen aromatischen Substanzen mit Seitenketten hervortreten und den allgemeinen Satz aufgestellt, daß das β-Kohlenstoffatom der Seitenkette den Angriffspunkt für die Oxydation bildet. Die Beobachtungen, auf die er sich hierbei stützt, ergeben sich aus folgender Tabelle.

Eingeführt	Ausgeschieden	Beobachtete Veränderung
C_6H_5COOH	C_6H_5COOH	keine
$C_6H_5CH_2COOH$	$C_6H_5CH_2COOH$	„
$C_6H_5CH(OH)COOH$	$C_6H_5CH(OH)COOH$	„
$C_6H_5CH(NH_2)COOH$	$C_6H_5CH(OH)COOH$	desamidiert
$C_6H_5CH_2CH_2COOH$	C_6H_5COOH	oxydiert am β-Kohlenstoff
$C_6H_5CH(OH)CH_2COOH$		
$C_6H_5COCH_2COOH$		
$C_6H_5CH:CHCOOH$		
$C_6H_5CH_2CH(NH_2)COOH$	O	scheinbar total oxydiert
$C_6H_5CH_2CH(OH)COOH$		
$C_6H_5CH_2COCOOH$		
$C_6H_5CH:CH(NH_2)COOH$		
$C_6H_5CH_2CH_2CH_2COOH$	$C_6H_5CH_2COOH$	oxydiert am β-Kohlenstoff
$C_6H_5COCH_2CH_2COOH$		
$C_6H_5CH:CHCH_2COOH$		
$C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$	C_6H_5COOH	oxydiert am δ-Kohlenstoff
	unverändert	
		

Sie stehen in Übereinstimmung mit der aufgestellten Regel, nur ist zu bemerken, daß die am α-Kohlenstoffatome substituierte Phenylpropionsäure, sowie die Aminozimtsäure im Tierkörper — und ähnlich auch die Oxyphenylverbindungen — vollkommen oxydiert werden, während aus der Phenylpropionsäure selbst teilweise Benzoesäure, aus der Oxyphenylpropionsäure Oxybenzoesäure entsteht.

[1]) E. Salkowski, Virchows Archiv **147**, 1 (1897).
[2]) Vgl. F. Mittelbach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**, 50.
[3]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 150 (1905).

3. Die aromatischen Substanzen des Harns bei schweren Stoffwechselstörungen.

Über die Veränderungen, welche die aromatischen Aminosäuren im Stoffwechsel selbst erfahren, geben uns die bisher erwähnten Versuche keinen sicheren Aufschluß. Die Abbauprodukte, die sich nach deren Verfütterung im Harn finden, können außerhalb des Organismus bei der Fäulnis entstehen oder von Produkten stammen, die bei der Fäulnis entstanden. Sie könnten sich also nach Fütterung der Aminosäuren bereits im Darm durch die Fäulnis gebildet haben. Nun gibt es aber, wie bereits früher erwähnt wurde (S. 279), schwere Stoffwechselstörungen, bei denen im Körper selbst ein ungewöhnlich starker Eiweißzerfall eintritt: bei gewissen Vergiftungen, besonders bei der Phosphorvergiftung, bei der „akuten, gelben Leberatrophie", bei schweren Infektionskrankheiten u. a. Hier enthält der Harn außer den schon früher erwähnten Aminosäuren „Leuzin" und Tyrosin, außer Milchsäure und „Peptonen" auch aromatische Oxysäuren und Phenole. Es gelang, eine Oxysäure zu isolieren, die von O. Schultzen-L. Rieß [1]) als Oxymandelsäure angesprochen wurde, aber auch, was wahrscheinlicher ist, Oxyhydroparakumarsäure gewesen sein kann, also dieselbe Säure, die im Harn des Kaninchens nach Fütterung mit Tyrosin auftritt. Es würde dies beweisen, daß auch im Stoffwechsel, ebenso wie bei der Fäulnis ein Austausch der Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe erfolgt. Als weiterer Beweis dafür, daß beim Stoffwechsel aromatische Oxysäuren entstehen, wird angeführt, daß auch nach vollkommener Nahrungsentziehung diese Säuren nicht völlig aus dem Harn verschwinden.

Es scheint also der Abbau der aromatischen Aminosäuren, die beim Stoffwechsel aus dem Eiweiß entstehen, tatsächlich ein ähnlicher zu sein, wie bei der Fäulnis.

4. Die Alkaptonurie.

In seltenen Fällen zeigt der Harn gewisser Menschen von der frühesten Kindheit bis ins hohe Alter die Eigentümlichkeit, daß er, klar und von gelber Farbe entleert, sich beim Stehen an der Luft unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche her dunkel und allmählich tief schwarz färbt. Schneller geschieht dies bei Zusatz eines Alkalis (daher die Bezeichnung von Alkali und *κάπτειν* = begierig verschlucken). Auf der Wäsche — schon den Windeln der Säuglinge — erzeugt er schwarze Flecken, die sich durch Waschen nicht entfernen lassen.

Solche Harne reduzieren alkalische Kupferlösung bei gelindem Erwärmen, ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte, sie sind optisch inaktiv. Irgendwelche Störungen des Wohlbefindens jener Menschen sind mit diesem Verhalten des Harns nicht verbunden.

---

[1]) Ann. d. Charité **15** (1869). F. Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43.

Die erwähnten Eigenschaften verdankt der Harn zwei aromatischen Säuren, welche der gewöhnliche Harn nicht enthält, der Homogentisinsäure[1]) $C_6H_3(OH)_2CH_2CO_2H$ und der Uroleuzinsäure (S. 403). Letztere findet sich aber nur in geringer Menge und nicht in jedem Alkaptonharn.

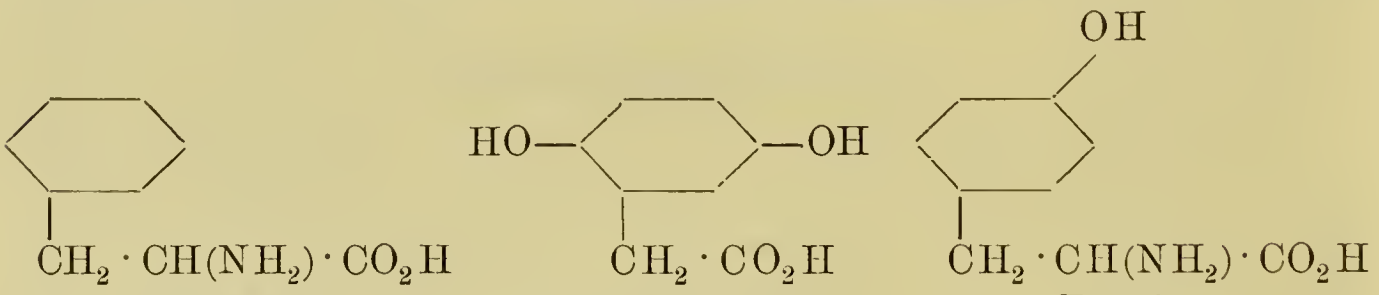
Auf Grund des Reduktionsvermögens[2]), welches solche Harne gegenüber ammoniakalischer Silberlösung zeigen, wurde die Menge der „Homogentisinsäure", welche von den betreffenden Menschen innerhalb 24 Stunden mit dem Harn ausgeschieden wurde, zu 3 bis 7 g bestimmt.

Die Größe der Ausscheidung ist abhängig von der Menge der aufgenommenen Eiweißstoffe, sie geht parallel der Stickstoffausscheidung im Harn und läßt sich willkürlich durch Mehraufnahme von Eiweiß, z. B. Kasein, steigern. Dies zeigt schon, daß irgendwelche im Eiweiß vorhandenen Atomkomplexe die Muttersubstanzen der Homogentisinsäure und Uroleuzinsäure sind. Dies können aber nur die Phenylalanin und Tyrosin liefernden Komplexe sein.

Gibt man dem Alkaptonuriker Phenylalanin[3]) oder l-Tyrosin[4]), so steigt die Ausscheidung der Homogentisinsäure.

Von 5 g l-Phenylalanin, das ein Alkaptonuriker im Laufe eines Tages erhielt, wurden 89 %, von 4 g r-Phenylalanin 50 % in Form von Homogentisinsäure ausgeschieden. Nach Zufuhr von 10—12 g Tyrosin nahm die Ausscheidung der Homogentisinsäure im Tage um 7—9,5 g zu. o- und m-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure sind ohne Einfluß[5]).

Die Stoffwechselanomalie, welche der Alkaptonurie zugrunde liegt, kennzeichnet sich also dadurch, daß aromatische Spaltungsprodukte des Eiweißes, die für gewöhnlich vollkommen verbrannt werden, im Harne erscheinen und zwar in einer eigenartig oxydierten Form. Vergleichen wir die folgenden Formelbilder



Phenylalanin — Homogentisinsäure — Tyrosin

---

[1]) Huppert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 412 (1897). A. Wolkow-E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 260 (1891). E. Baumann, ebenda. **16**, 268 (1892). A. E. Garrod-T. Shirley Hele, The Journal. of Physiol. **33**, 198 (1905).

[2]) H. V. Ogden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 280 (1894). E. Stier, Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 185. H. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 182 (1892). P. Mittelbach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**, 50. E. Meyer, ebenda **70**.

[3]) Leo Langstein, Verhdlg. d. physiol. Ges. z. Berlin, Archiv f. Physiol. 1903, 383. W. Falta - Leo Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 513 (1903).

[4]) A. Wolkow-E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 266 (1891).

[5]) L. Blum, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 143 (1908).

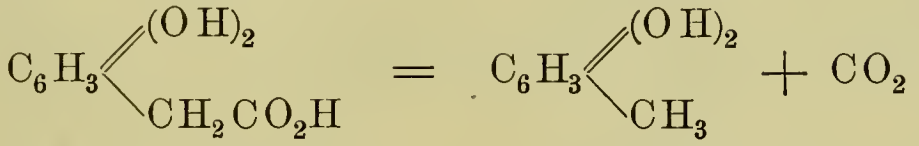
so ergibt sich folgendes: In der Seitenkette des Phenylalanins und Tyrosins schreitet die Oxydation nur bis zum α-Kohlenstoffatom fort und im Benzolkern finden sich zwei Hydroxylgruppen an Orten, an denen wir sie nach anderen Erfahrungen nicht erwarten würden. Während sonst bei der Oxydation das Sauerstoffatom meist in Parastellung zu einer schon vorhandenen Gruppe an den Benzolkern tritt, wählt das eine Sauerstoffatom hier die Orthostellung, das zweite tritt zu diesem in Parastellung. Hierbei verläßt sogar das Sauerstoffatom des Tyrosins seine Parastellung.

Auch wenn man das Phenylalanin und Tyrosin in Form geeigneter Dipeptide zuführt, nimmt die Homogentisinsäureausscheidung entsprechend zu [1]).

Zum Vergleich mit Phenylalanin und Tyrosin wurde noch das Verhalten einer Reihe anderer aromatischer Substanzen, zunächst das der Homogentisinsäure selbst geprüft.

Beim Alkaptonuriker wurden von 10 g der eingeführten Homogentisinsäure 7,5 g unverändert ausgeschieden, der Rest schien durch Oxydation in den Geweben zerstört zu werden. Beim normalen Menschen wurden im Tage 4 g Homogentisinsäure vollkommen zerstört; wurde ihm mehr gegeben, so erschien sie auch bei ihm im Harn [2]).

Der Harn des Hundes enthält nach Eingabe von Homogentisinsäure neben unveränderter Homogentisinsäure Toluhydrochinon, gepaart an Schwefelsäure.



Homogentisinsäure Toluhydrochinon

Nach subkutaner Injektion wurde beim Hunde ein Teil in den Geweben zerstört, ein Teil unverändert ausgeschieden.

Die Fähigkeit des normalen Organismus, Homogentisinsäure zu zerstören, ist also, auch beim normalen Individuum, eine beschränkte, wenn auch vielleicht größer, als beim Alkaptonuriker [3]).

Ähnlich verhält sich auch die Gentisinsäure [4]), $C_6H_3\begin{matrix}(OH)_2\\CO_2H\end{matrix}$. Sie geht ebenfalls beim Hunde, sowie beim gesunden Menschen und bei diesem in größerer Menge als beim Alkaptonuriker, zum Teil unverändert in den Harn über, zum Teil paart sie sich an der in Metastellung befindlichen Hydroxylgruppe mit Schwefelsäure. Der Harn zeigt bei Zusatz von Eisenchlorid, ähnlich wie eine Lösung von Salizylsäure, violettrote Färbung, als Zeichen dafür, daß die in Ortho-

---

[1]) E. Abderhalden, B. Bloch, P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 435 (1907).

[2]) H. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 304 (1893). E. Stier, Berl. klin. Wochenschr. 185 (1898).

[3]) Siehe auch O. Neubauer u. W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 90 (1904).

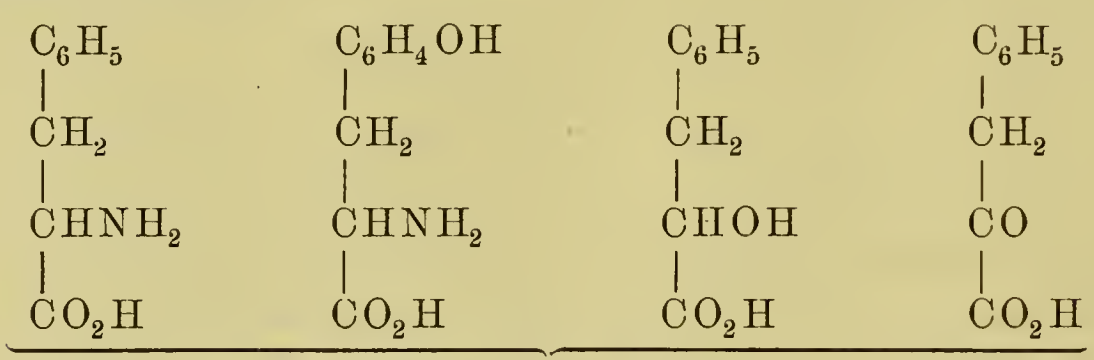
[4]) A. Likhatscheff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 422 (1895).

stellung befindliche Hydroxylgruppe noch frei ist. Auch nach Eingabe des Gentisinsäureäthylesters erfolgt beim Hund diese Paarung, ebenso nimmt die Menge der Ätherschwefelsäuren nach Eingabe von Gentisinaldehyd zu.

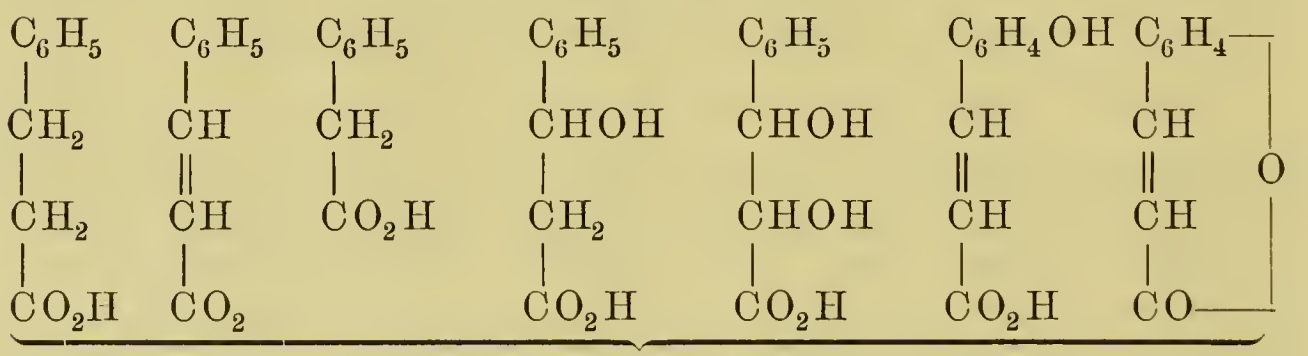
Nach subkutaner Injektion von Gentisinsäure und ihrem Ester enthält der Harn kleine Mengen von Hydrochinon als Ätherschwefelsäure, $C_6H_3\overset{(OH)_2}{\underset{CO_2H}{}} = C_6H_4(OH)_2 + CO_2$.

Die Dekarboxylierung erfolgt also hier nicht im Darmkanal. Man wird, hierauf gestützt, annehmen dürfen, daß auch die analoge Bildung von Toluhydrochinon aus Homogentisinsäure in den Geweben durch eine Karboxylase und nicht, wie E. Baumann annahm, durch Bakterien im Darmkanal erfolgt. Wir haben hier ein sicheres Beispiel für eine im tierischen Stoffwechsel erfolgende Dekarboxylierung (vgl. S. 281, 374).

Durch Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure wurde die Ausscheidung der Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker nicht beeinflußt. Sie verhielten sich bei ihm, wie beim Normalen. Auch Zimtsäure, p- und o-Kumarsäure, Kumarin, Phenyl-β-Milchsäure, r-Phenylglyzerinsäure gehen nicht in Homogentisinsäure über. Dagegen bewirkte r-Phenyl-α-Milchsäure eine Zunahme um etwa 41 % und Phenylbrenztraubensäure ging annähernd quantitativ in Homogentisinsäure über[1]).



Homogentisinsäurebildner



Keine Homogentisinsäurebildner

Diese Versuche am Alkaptonuriker zeigen, daß in seinem Organismus der Benzolkern nur bei einer bestimmten Beschaffenheit der kohlenstoffhaltigen Seitenkette unter Bildung einer 1—4 Dioxy-

---

[1]) H. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 304 (1893). F. Mittelbach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**, 50. Otto Neubauer u. W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 81 (1904).

verbindung oxydiert wird, nämlich wenn diese aus drei Kohlenstoffatomen besteht und eine Hydroxylgruppe in α-Stellung enthält oder eine Aminogruppe, die im Organismus gegen Hydroxyl ausgetauscht oder Sauerstoff, der zu Hydroxyl reduziert werden kann.

Wir haben nun früher gesehen, daß von den gleichen Bedingungen beim Normalen auch die vollkommene Verbrennung der Phenyl- und Oxyphenylverbindungen abhängt, die in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome enthalten.

Man darf deshalb wohl annehmen, daß mit dem Abbau des Phenylalanins und Tyrosins im normalen Stoffwechsel eine ähnliche Oxydation im Kern verbunden ist, wie bei der Alkaptonurie. Daß Homogentisinsäure auch beim Normalen entsteht, dagegen spricht, wie Knoop hervorhebt, ihre schwere Verbrennlichkeit beim Gesunden. Es bliebe aber noch zu untersuchen, ob auch die Hydrochinonmilchsäure ebenso schwer verbrennlich ist. Wäre dies nicht der Fall, so könnte beim Normalen in diesem Stadium der Zerfall erfolgen, während sich beim Alkaptonuriker die schwerer verbrennliche Homogentisinsäure bildet.

Die Stoffwechselstörung des Alkaptonurikers bestände dann nur darin, daß die Hydroxylgruppe der Seitenkette reduziert wird, die für die vollkommene Verbrennung des Benzolkerns vorhanden sein muß. Die Anwesenheit der beiden Hydroxylgruppen im Benzolkern genügt nicht zur vollkommenen Verbrennung. Die Gentisinsäure wird auch vom Normalen, ähnlich wie die Homogentisinsäure, nur unvollkommen verbrannt. Beim Alkaptonuriker scheint allerdings auch die Fähigkeit, diese beiden Säuren abzubauen, geringer als beim Normalen zu sein.

5. Alkaptonbildung durch pflanzliche und tierische Oxydasen.

Phenylalanin und Tyrosin, diese beiden Alkaptonbildner, entstehen, wie früher erwähnt, auch bei der Spaltung der Reserveeiweißstoffe in keimenden Samen. Zur Entscheidung der Frage, wie hier die weitere Umwandlung dieser Stoffe erfolgt, hat man Beobachtungen über Enzyme herangezogen, welche aromatische Stoffe, im besonderen das Tyrosin, unter Bildung dunkelgefärbter Produkte zu oxydieren vermögen.

Solche Enzyme sind im Pflanzenreiche weit verbreitet. G. Bertrand[1]) hatte zuerst die Beobachtung gemacht, daß der rahmartige Milchsaft gewisser Rhusarten, der zur Bereitung des schwarzen chinesischen Lackes benutzt wird, sich aus der Rinde farblos entleert und sich lange so konservieren läßt, wenn man ihn unter Abschluß der Luft in vollen Gefäßen aufbewahrt. An der Luft aber bräunt er sich und bedeckt sich in einigen Minuten mit einer tiefschwarzen, unlöslichen Haut. Es beruht dies darauf, daß der Milchsaft gewisse,

---

[1]) G. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. d. sciences **120**, 266 (1895), **122**, 1132 (1896). Compt. rend. de la Soc. de Biologie **46**, 478 (1894).

bisher nicht näher untersuchte aromatische Polyalkohole enthält, welche durch ein im Milchsaft enthaltenes Enzym, die Lakkase, bei Gegenwart des Luftsauerstoffs in jenes schwarze Produkt übergeführt werden. Die oxydierende Wirkung jenes Enzyms ist eine außerordentlich starke. Man erhält es frei von den oxydierbaren Substanzen, dem „Lakkol", wenn man den Milchsaft mit Alkohol fällt. Das Enzym geht in den Niederschlag zusammen mit einem Gummi, der bei der Hydrolyse Galaktose und Arabinose liefert.

Bringt man nun in eine Flasche eine Lösung von Hydrochinon und eine kleine Menge der Fermentlösung, so bildet sich unter Aufnahme von Sauerstoff Chinon, das sich durch Ausschütteln mit Äther gewinnen läßt. Aus der Flüssigkeit scheidet sich Chinhydron ab. Pyrogallol wird zu „Purpurogallin" unter Absorption von Sauerstoff und Bildung von Kohlensäure. Ähnlich werden auch Gallussäure und Tannin oxydiert. „Ce premier exemple de réaction diastasique avec échange gazeux est très remarquable. Il ressemble, en quelque sorte, à une respiration artificielle et, peut-être, représente-t-il un phénomène très voisin de ceux qui se passent dans la respiration des végétaux[1])."

Die Wirkung auch dieses oxydierenden Fermentes ist abhängig von der Konstitution der Verbindungen, die oxydiert werden sollen. Durch Vermittelung der Lakkase werden oxydiert aromatische Verbindungen mit mindestens zwei Hydroxyl- oder Aminogruppen im Kern, und zwar die Ortho- und Para-, schwerer die Metaverbindungen. In den Versuchen mit Hydrochinon und Brenzkatechin wurde reichlich Sauerstoff aufgenommen, sehr wenig in denen mit Resorzin. Wie letzteres verhielt sich Phlorogluzin, während Pyrogallol starke Oxydation zeigte, ebenso Protokatechusäure, Gallussäure und besonders Hexaphenol. Die gleichen Unterschiede treten auf bei p-Amidophenol und m-Amidophenol, sowie bei p-Phenylendiamin und m-Phenylendiamin. Monophenole und Monoamine werden fast nicht verändert. Es werden also diejenigen Körper oxydiert, welche leicht Chinoline bilden. Es sind dieselben Körper, welche sich durch ihr Entwickelungsvermögen für das latente photographische Bild auszeichnen. Die Metaverbindungen sind auch hier unwirksam.

Ein der Lakkase sehr ähnliches, aber nicht mit ihm identisches Ferment findet sich bei einer großen Reihe von Hutpilzen[2]). Daneben kommen aber noch andere oxydierende Enzyme in ihnen vor.

Wie schon Schönbein zeigte, bläuen Pilzextrakte Guajaktinktur und verfärben wässerige Anilinlösung. Extrakte von Russula delica oxydieren bei Gegenwart einer bestimmten Menge Essigsäure außer Guajaklösung und Anilin auch Ortho- und Paratoluidin. Dieselben Extrakte oxydieren nach Zusatz von etwas Soda Phenol und Resorzin.

---

[1]) G. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. d. sciences **120**, 266 (1895), **122**, 1132 (1896). Compt. rend. de la Soc. de Biologie **46**, 478 (1894).

[2]) Em. Bourquelot - G. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. d. sciences **121**, 783 (1896).

In Russula zyanoxantha ist eine Oxydase enthalten, welche Saligenin zu Salizylaldehyd oxydiert. Dieses Enzym wirkt auch in einer Lösung, welche Emulsin enthält. Bringt man in eine Lösung von Salizin die beiden Fermente gleichzeitig, so tritt zuerst Spaltung ein und dann die Oxydation des Spaltungsproduktes[1]).

Eine Reihe von Pilzen enthält „Tyrosinase", d. h. ein Enzym, welches Tyrosin unter Bildung dunkelgefärbter Produkte oxydiert. Der Nachweis ist sehr einfach. Man zerreibt den Pilz, z. B. Russula nigricans, mit Sand und extrahiert mit Chloroformwasser. Mischt man nun von dem filtrierten Extrakte in einem Reagensglase gleiche Teile mit gleichen Mengen einer sehr verdünnten Tyrosinlösung und schüttelt man das Gemisch von Zeit zu Zeit, so wird die Flüssigkeit zuerst rot, dann schwarz. Die Tyrosinase ist von der Lakkase und anderen guajakbläuenden Enzymen verschieden.

Die Russula-Tyrosinase wirkt außer auf l-Tyrosin auch auf tyrosinhaltige Polypeptide[2]) und deren Anhydride.

Hierbei erhält man bei Anwendung verschiedener Polypeptide verschiedene Farbtöne. Die Schnelligkeit, mit der die Reaktion eintritt, sowie die Art der Färbung ist bei verschiedenen Pilzen verschieden und wird durch die Anwesenheit freier Aminosäuren in bestimmter Weise beeinflußt. „Die beobachteten Farbennüancen sind so mannigfaltig, daß man in der Tat versucht sein könnte, die Bildung mancher Farbstoffe der Tier- und Pflanzenwelt auf analoge Prozesse zurückzuführen."

Der Pilztyrosinase ähnliche Tyrosinasen finden sich auch bei Phanerogamen, z. B. in Dahliaknollen, in der Schale von Bohnen, im Rübensaft, in Kartoffeln u. a.

Auch tierische Gewebe enthalten Tyrosinasen. Sie sind bisher nachgewiesen in der Mitteldarmdrüse von Insekten, in der Körperflüssigkeit von Schmetterlingslarven und Krebsen, in der Drüse, welche die Sepia bildet[3]). Das aus letzterer gewonnene Enzym wirkt außer auf Tyrosin auch auf Adrenalin (s. u.).

Ein anderes oxydierendes Ferment fand sich in einem „Melanom" der Nebenniere. Es verwandelte Adrenalin in kurzer Zeit in ein dunkelbraunes Produkt. Es hatte keine Wirkung auf Tyrosin, veränderte aber Oxyphenyläthylamin[4]).

Die Natur der dunkelgefärbten Produkte, welche durch diese Tyrosinasen aus Tyrosin u. a. entstehen, ist bisher noch unbekannt. Die Dunkelfärbung erinnert an das Verhalten des Alkaptonharns, ist aber eine Erscheinung, die man bei der Oxydation so vieler aromatischer Verbindungen beobachtet, daß aus ihr keine Schlüsse zu ziehen sind. Gonnermann[5]) gibt zwar an, daß sich durch das Ferment des

---

[1]) Em. Bourquelot, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **48**, 314, 811, 825 (1896). Gessard, ebenda **55**, 227 (1903).

[2]) E. Abderhalden - M. Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 331 (1908).

[3]) O. v. Fürth - H. Schneider, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 229 (1902). Gessard, Compt. rend. de la Soc. de Biologie **54**, 1304 (1902).

[4]) C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **8**, 383 (1908).

[5]) Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 289 (1906).

Rübensaftes aus Tyrosin Homogentisinsäure bildet. Die Versuche, diese Säure zu gewinnen, haben aber nur zur Darstellung „äußerst geringer Mengen weißer Kristalle“ geführt, welche die „reaktionellen Eigenschaften der Homogentisinsäure“ zeigten.

Zum Verständnis der Alkaptonurie verhelfen uns die bisher vorliegenden Beobachtungen über die Tyrosinase noch nicht, um so weniger als die Tyrosinase auf Phenylalanin nicht einwirkt. Trotzdem ist es aber sehr wohl möglich, daß im tierischen Organismus ähnliche Enzyme die Verbrennung der aromatischen Substanzen vermitteln. Die Bedeutung der erwähnten Beobachtungen liegt bisher nur darin, daß sie uns mit einer Gruppe eigenartiger „Oxydationsfermente“ bekannt machen, und zwar solchen, welche den Sauerstoff auf aromatische Substanzen übertragen. Außerdem wird durch sie anscheinend ein Verständnis für die Natur und Bildung gewisser Pigmente im Tier- und Pflanzenorganismus angebahnt.

Adrenalin $C_9H_{13}NO_3$.

Zu den interessantesten Substanzen des Tierkörpers gehört das Adrenalin. Seit lange wußte man, daß in der Marksubstanz der Nebennieren eine Substanz enthalten ist, welche sich mit Eisenchlorid dunkelblau bis schwärzlich grün, mit Jodtinktur, Chlor oder Bromwasser karminrot färbt, in verdünnten Säuren löslich ist, durch Ammoniak mit violettroter Farbe gefällt wird und ein starkes Reduktionsvermögen besitzt, Reaktionen, welche auf die Anwesenheit eines basischen Körpers hindeuteten, der eine gewisse Beziehung zum Brenzkatechin zu haben schien.

Dies waren die Kenntnisse, als von Oliver und Schäfer, sowie von Cybulski und Szymonowicz[1]) die Entdeckung gemacht wurde, daß Extrakte der Nebennieren die Eigenschaft besitzen, vorübergehend den arteriellen Blutdruck durch Kontraktionen der kleinen Gefäße ganz außerordentlich zu steigern. Es lag nahe, diese eigenartige physiologische Wirkung auf den bisher noch unbekannten Körper, welcher jene charakteristischen Reaktionen gab, zu beziehen. An der Hand jener Reaktionen wurde die Isolierung dieser Substanz versucht und es gelang zuerst Jokichi Takamine und Aldrich eine kristallinische Substanz — das Adrenalin — zu gewinnen, welche die Wirkung des Nebennierenextraktes in ausgesprochenster Weise zeigte[2]).

Darstellung von Adrenalin[3]). Die frischen Nebennieren werden zerkleinert und mit angesäuertem Wasser unter Zusatz von etwas Zinkstaub wiederholt ausgekocht. Die filtrierte Extraktionsflüssigkeit wird im Vakuum

---

[1]) George Oliver u. E. A. Schäfer, The Journ. of Physiol. **18**, 230 (1895). W. Szymonowicz u. N. Cybulski, Centralb. f. Physiol. **9**, 172 (1895).

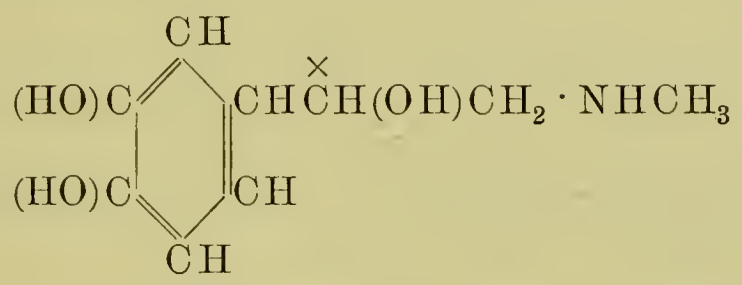
[2]) Otto v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 142 (1897), **26**, 15 (1898).

[3]) Aldrich, Wien. Sitzungsber. **112**, Abtl. III (1903). Biochem. Centralbl. **2** (1903). H. Pauly, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 2944 (1903). G. Bertrand, Centralbl. f. Physiol. **18**, 674 (1904). E. Abderhalden u. P. Bergell, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 2022 (1904).

und im Kohlensäurestrom bei etwa 50° C eingeengt, mit dem mehrfachen Volumen Methylalkohol gefällt, sodann mit neutralem Bleiazetat versetzt, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Die abgetrennte, nötigenfalls durch Schwefelwasserstoff vom Bleiüberschuß befreite Flüssigkeit wird nunmehr im Vakuum unter Durchleiten von Kohlensäure vom Alkohol befreit und stark eingeengt, die Kristallisation durch Zusatz von konzentriertem Ammoniak eingeleitet. Der Niederschlag wird sogleich nach erfolgtem Absetzen abgesaugt und durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Fällen mit Ammoniak gereinigt.

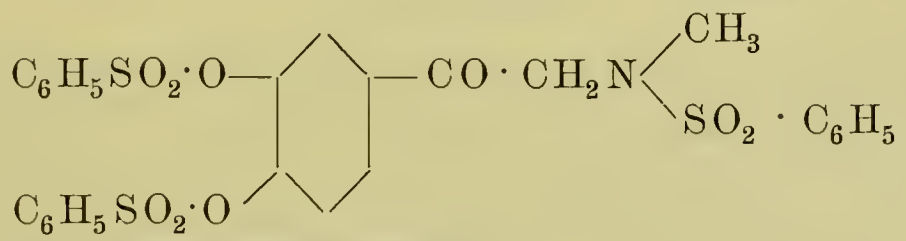
Das Adrenalin bildet Kristalldrusen, die aus wohl ausgebildeten prismatischen Nadeln oder rhombischen Plättchen zusammengesetzt sind. Es dreht links, in essigsaurer Lösung $[\alpha]_D^{23,5} - 43^0$.

Beim Erhitzen mit Mineralsäuren oder Erwärmen mit Alkalien auf 180° entsteht aus ihm Methylamin, in der Kalischmelze Protokatechusäure neben Brenzkatechin; bei der Oxydation mit Permanganat: Oxalsäure, Ameisensäure, Methylamin. Wird das methylierte Adrenalin mit Permanganat oxydiert, so entsteht Methylamin und Veratrumsäure [1]). Es reagiert in alkoholischer Lösung mit Phenylsenföl, es bildet eine Dibenzoyl-, Trichlorbenzoyl- und Tribenzolsulfoverbindung. Alle diese Reaktionen erklären sich durch die Konstitution des Adrenalins, welche der folgenden Formel entspricht [2]).



Adrenalin

Durch Oxydation des Tribenzolsulfoadrenalins mit Chromsäure entsteht das optisch inaktive Tribenzolsulfoadrenalon.



Tribenzolsulfoadrenalon

Sehr bald gelang auch die Synthese des Adrenalins [3]).

Durch Einwirkung von Methylamin auf Chlorazetobrenzkatechin entsteht das Adrenalon

$$C_6H_3(OH)_2COCH_2Cl + NH_2CH_3 = C_6H_3(OH)_2COCH_2 \cdot NHCH_3 \cdot HCl$$

Adrenalon

und aus diesem durch Reduktion das Adrenalin. Es zeigt dieselbe physiologische Wirkung wie das natürliche Adrenalin. Auch das Adrenalon hat blutdrucksteigernde Wirkung, aber bedeutend schwächer als das Adrenalin [4]).

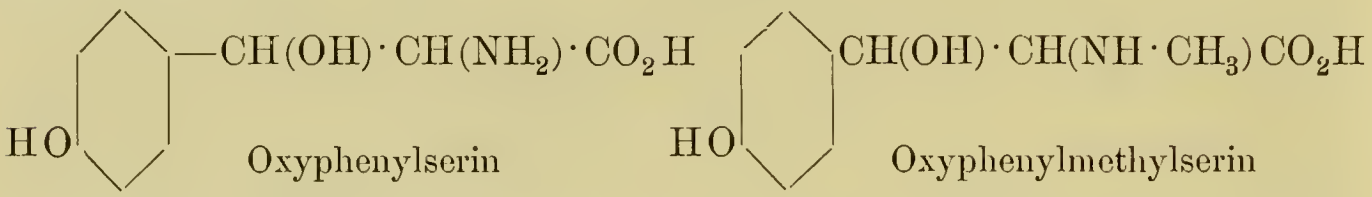
---

[1]) Hooper Albert Dickenson Jowett, Jahresber. f. Tierchem. **34**, (1904) 581. Stolz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4149 (1904).
[2]) E. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 95 (1906).
[3]) Friedrich Stolz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4149 (1904).
[4]) J. Biberfeld, Med. Klin. 1906.

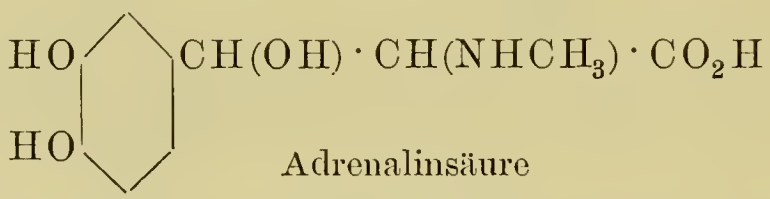
Das aus dem synthetischen Adrenalin dargestellte Tribenzolsulfoadrenalon, ebenso wie das p-Nitrophenylhydrazon erwiesen sich als identisch mit demjenigen, das durch Oxydation des natürlichen Adrenalins erhalten wurde. Die Konstitution des natürlichen Adrenalins ist also vollständig aufgeklärt.

Das Adrenalin erinnert uns an zwei früher erwähnte Basen, welche die Aminogruppe in einer Seitenkette enthielten, an Phenyläthylamin und Oxyphenyläthylamin.

In ähnlicher Weise wie die Entstehung dieser beiden Basen durch Dekarboxylierung von Phenylalanin bezw. Tyrosin kann man sich nach einer Hypothese von E. Friedmann auch die Entstehung des Adrenalins im Tierkörper erklären, wenn man annimmt, daß die Muttersubstanz des Adrenalins das Para-Oxyphenylserin oder p-Oxyphenylmethylserin ist.

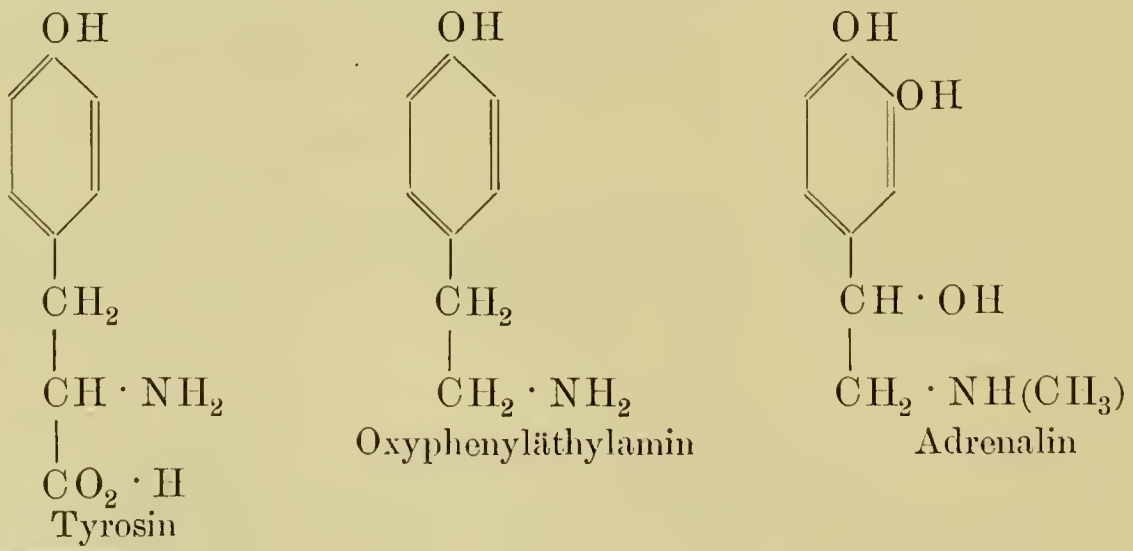


Diese Serine könnten im Stoffwechsel der Nebenniere zu Dioxysäuren oxydiert werden und zwar würde hier, im Gegensatz zu der Oxydation des Tyrosins (s. o.), das Sauerstoffatom in die Orthostellung zu der schon vorhandenen Hydroxylgruppe treten; es entstünde aus Oxyphenylmethylserin — aus Oxyphenylserin unter gleichzeitiger Methylierung — die Adrenalinsäure



und aus der Adrenalinsäure unter Kohlensäureabspaltung das Adrenalin.

Solche Aminosäuren sind bisher unter den Produkten, die bei der Spaltung des Eiweißes entstehen, noch nicht nachgewiesen worden. Das Adrenalin läßt sich aber auch vom Tyrosin ableiten, wenn man annimmt, daß es durch Oxydation und Methylierung aus Oxyphenyläthylamin entsteht[1]).



[1]) C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift. 8, 383 (1908).

Daß in einer Geschwulst der Nebenniere ein Enzym, welches Oxyphenyläthylamin oxydiert, vorhanden war, wurde bereits erwähnt. Daß die hierbei entstehenden Produkte eine Beziehung zum Adrenalin haben, ist aber noch zu beweisen.

Die vorläufige Mitteilung[1]), daß bei der Digestion von Nierenbrei mit Tyrosin eine Bildung von Adrenalin erfolgt, hat bisher eine Bestätigung nicht gefunden.

Das Adrenalin, das unter den gewöhnlichen Verhältnissen in der Nebenniere vielleicht stets in äußerst kleinen Mengen entsteht und für bestimmte Zwecke in die Zirkulation gelangt, wird im Stoffwechsel weiter zerstört. Eine solche Zerstörung läßt sich nachweisen, wenn man Adrenalin in die Blutbahn hineinbringt oder wenn man Adrenalin mit Blut nach dem Tode durch die Muskeln hindurchleitet[2]).

---

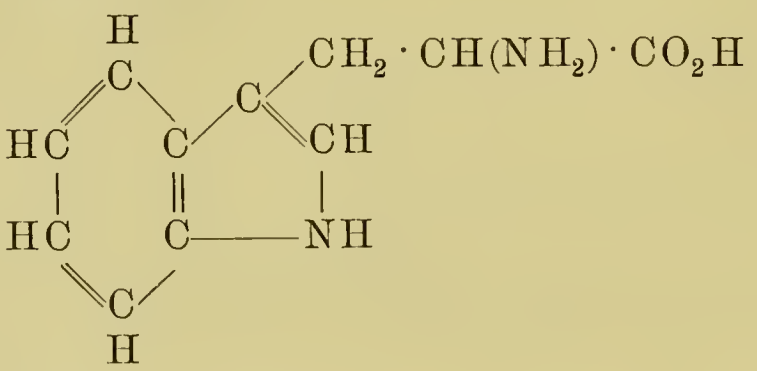
1) W. L. Halle, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 276 (1906).
2) O. Weiß u. Isaac Harris, Ch. Livon, Jahresber. f. Tierchem. **34**, (1904) 582.

33. Kapitel.

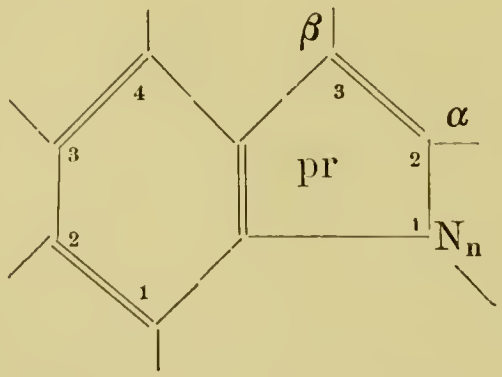
Das Tryptophan und seine Abbauprodukte.
Das pflanzliche Indikan.
Synthesen des Indigo.
Über die Herkunft der aromatischen und indigobildenden Substanzen des Harns.
Die Kynurensäure.

Das Tryptophan und seine Abbauprodukte.

Aus den verschiedenen echten Eiweißstoffen, wie Serumalbumin, Ovalbumin, Kasein und vielen anderen entsteht bei der Spaltung durch Säuren oder Enzyme ein Körper, das **d-Tryptophan,** dem die folgende Formel zukommt.



Es enthält, verbunden mit dem Rest des Alanins, einen Doppelring, den wir uns, sozusagen, durch Verschmelzung eines Benzol- und eines Pyrrolringes entstanden denken können. Die Bezeichnung der Substituenten dieses Doppelringes geschieht nach folgendem Schema: im Benzolring durch die Ziffern 1—4, im Pyrrolring durch pr 1 · 2 · 3 oder n, α, β.



Ein solcher Doppelring ist charakteristisch für den Indigo und gewisse zu ihm in Beziehung stehende Stoffe. Das Tryptophan gehört also zu den Körpern der Indigoreihe.

Um das Tryptophan von den anderen Eiweißspaltungsprodukten zu trennen, benutzt man die Eigenschaft, daß es von Quecksilbersulfat bei Gegenwart von freier Schwefelsäure gefällt wird. Von diesem Reagens werden zwar auch Zystin und Tyrosin gefällt, das Tryptophan läßt sich aber von diesen beiden leicht trennen.

Darstellung des d-Tryptophans[1]). Man läßt 1 Kilo Kasein in etwa 10 Liter Wasser unter Zusatz von 0,8% Natriumkarbonat und 1‰ Natriumfluorid von einem wirksamen Pankreasauszug verdauen. Nach 5—7 Tagen erhitzt man auf 80° C, filtriert, säuert mit Schwefelsäure an und filtriert nochmals. Das Filtrat fällt man mit einer 10%igen Lösung von Quecksilbersulfat, die 5% Schwefelsäure enthält. Nach 12 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und mit 5% Schwefelsäure gewaschen, bis das Filtrat keine Reaktion mehr mit Millons Reagens gibt — Entfernung des Tyrosins —. Dann suspendiert man den Niederschlag in Wasser und zerlegt ihn unter Erwärmen mit Schwefelwasserstoff. Das Filtrat vom Schwefelquecksilber wird kurze Zeit erhitzt und von neuem mit dem Quecksilberreagens gefällt. Hierbei wird aber zunächst nur so viel hinzugesetzt, daß eben ein bleibender Niederschlag entsteht, er enthält die Hauptmenge des Zystins; nach ½ Stunde filtriert man und fällt völlig mit Quecksilbersulfat. Der Niederschlag wird nach einigen Stunden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Man filtriert, entfernt die Schwefelsäure durch genaue Neutralisation mit Baryt, oder durch Erhitzen mit Bleikarbonat und Ammoniak, versetzt mit dem gleichen Volumen Alkohol und dampft auf dem Wasserbad bei vermindertem Druck ein, indem man zur Entfernung des Wassers zuerst wiederholt Alkohol hinzufügt, dann den Alkohol verdunstet. Der Rückstand erstarrt kristallinisch. Ausbeute aus 600 g Fibrin 8 g Tryptophan.

Das d-Tryptophan $C_{11}H_{12}N_2O_2$ kristallisiert in charakteristischen, weißen glitzernden Plättchen, ist wenig löslich in kaltem, leicht in heißem Wasser, wenig löslich in absolutem Alkohol und läßt sich aus 75—80%igem Alkohol umkristallisieren. Schmp. gegen 289°. Oberhalb entweicht CO_2, gleichzeitig entstehen reichliche Mengen von Indol und Skatol, aber auch Pyrrol läßt sich durch einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan nachweisen. Die Lösungen des Tryptophans reagieren sauer, es bildet eine Kupferverbindung, ein in weißen Nadeln kristallisierendes Chlorhydrat, ein Pikrat, Pikrolonat[2]), Methylester, Phenyl- und Naphtylisozyanat, eine β-Naphtalinsulfoverbindung. In Normallauge gelöst dreht Tryptophan $[\alpha]_D^{20} + 5{,}6$ bis 6,1, in salzsaurer Lösung $-13{,}5^0$[3]).

Es wird, ähnlich wie Arginin und Histidin, durch Silbernitrat nach Zusatz eines Alkalis gefällt, aber unvollständig.

„Tryptophanreaktionen". 1. Mit Glyoxylsäure und konzentrierter Schwefelsäure färben sich mäßig konzentrierte Lösungen des Tryptophans tief indigoblau, verdünntere zeigen dieselbe Rotfärbung und das gleiche spektroskopische Verhalten wie Eiweißstoffe bei der Adamkiewiczschen Reaktion[4]).

---

[1]) F. Gowland Hopkins und Sidney W. Cole, The Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901); **29**, 451 (1903). C. Neuberg-N. Popowsky, Biochem. Zeitschrift **2**, 357 (1907). E. Abderhalden-M. Kempe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 207 (1907).

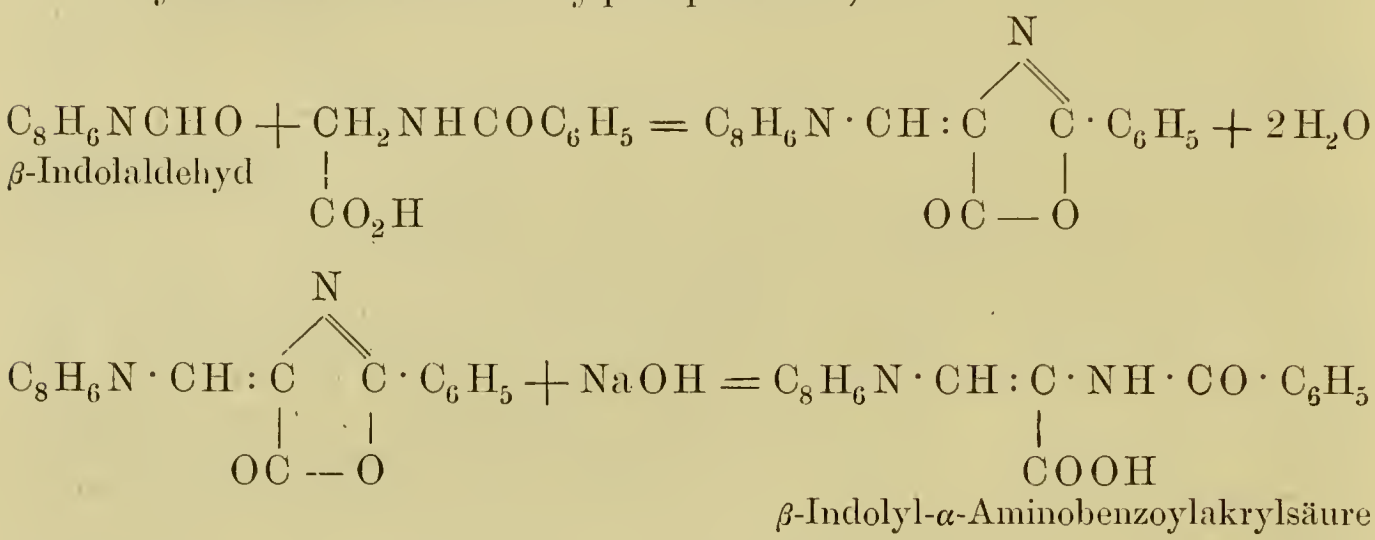
[2]) M. Mayeda, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 261 (1907).

[3]) H. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 74 (1908).

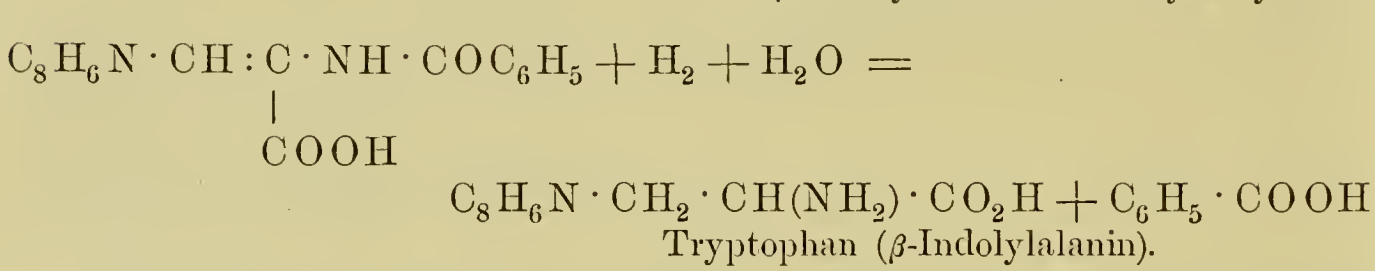
[4]) Vgl. H. D. Dakin, The Journ. of biol. Chem. **2**, 289; Ref. Centralbl. f. Physiol. **21**, 305 (1907).

2. Die Lösungen des Tryptophans werden bei vorsichtigem Zusatz von Chlor- oder Bromwasser rot-violett gefärbt durch Bildung von $C_{11}H_{11}N_2O_2Br$ bezw. $C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$. Bei Zusatz von überschüssigem Halogenwasserstoff entstehen gelb gefärbte Polyhalogenide, die auf 1 Molekül Tryptophan 3 Atome Chlor bezw. Brom enthalten[1]).

Synthese des r-Tryptophans[2]).



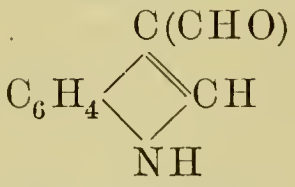
β-Indolyl-α-Aminobenzoylakrylsäure



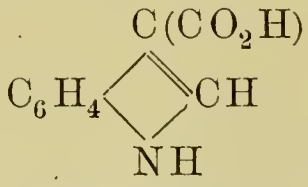
Tryptophan (β-Indolylalanin).

r-Tryptophan schmeckt schwach süßlich, d-Tryptophan ist fast geschmacklos. Eigenschaften und Derivate s. A. Ellinger - Cl. Flamand[3])

Bei der Oxydation mit Eisenchlorid entsteht aus dem Tryptophan der β-Indolaldehyd. Er erwies sich als identisch mit dem β-Indolaldehyd, der nach der Tieman-Reimerschen Reaktion (s. S. 393) durch Einwirkung von Chloroform und alkoholischer Kalilauge aus Indol (s. u.) erhalten wurde. Er ließ sich mit Kaliumpermanganat zu β-Indolkarbonsäure oxydieren[4]).



Indolaldehyd



Indolkarbonsäure

Bei der Kalischmelze entsteht aus Tryptophan Skatol[5]). Bei der Kalischmelze von Eiweiß entsteht neben Skatol auch Indol.

Durch die Fäulnis[5]) läßt sich das Tryptophan in ganz ähnlicher Weise abbauen wie das Tyrosin. Es entstehen Indolpropionsäure, Indolessigsäure, Indolkarbonsäure, Skatol, Indol.

---

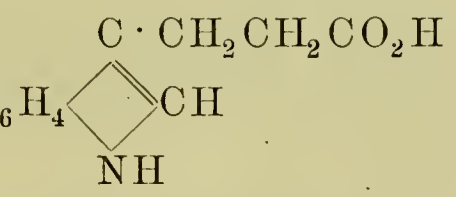
1) C. Neuberg - N. Popowsky, Biochem. Zeitschrift **2**, 357 (1907).
2) Alex. Ellinger - Cl. Flamand, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3029 (1907). Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 8 (1898).
3) S. auch R. A. Allers, Biochem. Zeitschrift **6**, 272 (1907).
4) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2515 (1906).
5) Gowland Hopkins - Sidney W. Cole, The Journ. of Physiol. **29**, 451 (1903).

$C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ Tyrosin	$C_8H_6N \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ Tryptophan
$C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ Oxyphenylpropionsäure	$C_8H_6N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ Indolpropionsäure
$C_6H_4(OH) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ Oxyphenylessigsäure	$C_8H_6N \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ Indolessigsäure
$C_6H_4(OH) \cdot CO_2H$ Oxybenzoesäure	$C_8H_6N \cdot CO_2H$ Indolkarbonsäure

$C_6H_4(OH) \cdot CH_3$ Kresol	$C_6H_5 \cdot OH$ Phenol	$C_8H_6N \cdot CH_3$ Skatol	C_8H_7N Indol

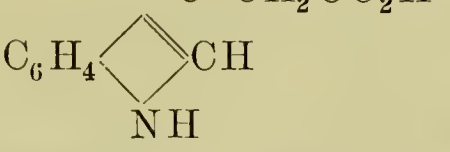
Diese Produkte entstehen deshalb auch bei der Fäulnis von Eiweiß. In den ersten Stadien von ihr bildet sich Tryptophan, das dann weiter zersetzt wird.

Ob das eine oder andere der Abbauprodukte gefunden wird, hängt wie beim Tyrosin von den Bedingungen der Fäulnis ab, von der Art der wirkenden Bakterien, vom Luftzutritt und anderen Umständen.

Indol - pr 3-Propionsäure 

Diese von A. Ellinger[1]) synthetisch dargestellte Säure ist identisch mit Nenckis[2]) Skatolessigsäure, welche unter dem Einfluß von Rauschbrandbazillen, zusammen mit Phenylproprionsäure und Oxyphenylpropionsäure, also den Abbauprodukten von Phenylalanin und Tyrosin, unter Gasentwickelung aus Serumeiweiß entsteht. Sie entsteht aus dem Tryptophan[3]) durch dieselben Bazillen bei völligem Abschluß des Sauerstoffs.

Indolpropionsäure kristallisiert aus Wasser in prachtvoll glänzenden farblosen Täfelchen vom Schmp. 134° C; sie ist in Alkohol, Äther sehr leicht löslich. Versetzt man ihre Lösung mit konzentrierter Kaliumnitritlösung und säuert dann mit Essigsäure an, so bilden sich die charakteristischen gelben Nadeln der Nitrosoverbindung, die bei 135° schmelzen.

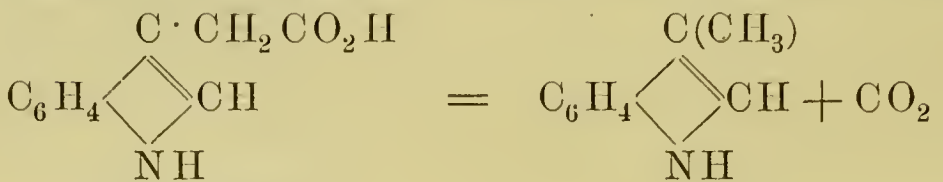
Indol-pr 3-Essigsäure 

Auch diese Säure wurde von A. Ellinger[4]) synthetisch dargestellt und als identisch mit der von E. u. H. Salkowski[5]) bei

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**. 2884 (1905).
[2]) Monatsh. f. Chem. **10**, 506 (1899). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 302 (1899).
[3]) G. Hopkins-S. W. Cole, The Journ. of Physiol. **29**, 451 (1903).
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1801 (1904).
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 8 (1884).

der Fäulnis von Eiweiß erhaltenen Skatolkarbonsäure erkannt. Sie kristallisiert aus Wasser oder Benzol in Blättchen, Schmp. 165° C, oberhalb des Schmelzpunktes zersetzt sie sich in Kohlensäure und Skatol.



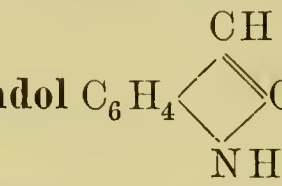
Indolessigsäure — Skatol

Reaktionen: 1. Säuert man die Lösung der Indolessigsäure und ihrer neutralen Salze mit einigen Tropfen Salzsäure an, fügt dann sehr verdünnte Eisenchloridlösung hinzu und erhitzt zum Sieden, so färbt sich die Flüssigkeit kirschrot.

2. Versetzt man eine Lösung der Säure mit einigen Tropfen reiner Salpetersäure (1,2 sp. G.), dann mit einigen Tropfen Kaliumnitritlösung (2%), so färbt sich die Lösung ziemlich schnell kirschrot und trübt sich unter Ausscheidung eines roten Farbstoffes, der sich beim Schütteln in Essigäther oder Amylalkohol, nicht in Äther, Benzol, Chloroform löst und bei der spektroskopischen Untersuchung einen Absorptionsstreifen im Grün zeigt. Eine ähnliche Reaktion erhält man mit Salzsäure und Chlorkalklösung. Mit Essigsäure und salpetrigsaurem Kalium entsteht eine in haarfeinen Nadeln kristallisierende Nitrosoverbindung.

Die Indolessigsäure geht nach ihrer Eingabe per os unverändert in den Harn über[1]). Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß der normale Harn des Menschen sie in kleinen Mengen enthält; wenigstens findet sich in ihm eine stickstoffhaltige Substanz, aus der bei der Fäulnis Skatol entsteht[2]).

Darstellung der Indolpropionsäure und Indolessigsäure aus Fäulnisgemischen[3]). Nachdem aus der faulenden, mit Essigsäure oder Oxalsäure neutralisierten Flüssigkeit Indol, Skatol u. a. durch Destillation entfernt worden sind, wird die ursprüngliche Flüssigkeit oder ein aus ihr hergestellter Alkoholextrakt mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Ätherrückstand werden unter Einleiten von nicht zu stark überhitztem Wasserdampf die flüchtigen Fettsäuren, sowie Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure möglichst vollständig entfernt. Zurück bleiben Indolpropionsäure und Indolessigsäure neben aromatischen Oxysäuren und höheren Fettsäuren. Man neutralisiert mit Natronlauge, entfernt die Fettsäuren durch Fällen mit Chlorbarium, säuert wieder an, schüttelt mit Äther und verdunstet diesen. Den Ätherrückstand löst man in wenig Wasser, filtriert und bringt die Indolpropionsäure bezw. Indolessigsäure durch Einengen und Abkühlen zur Ausscheidung. Oxyphenylpropionsäure bleibt in der Mutterlauge.

Indol  und neben ihm stets auch Skatol entstehen, wie erwähnt, aus Eiweiß bei der Fäulnis und beim Schmelzen mit Kalihydrat. Die Mengen, die bei der Fäulnis gefunden werden, betragen etwa 0,5 – 1,5 % des trockenen Eiweißes[4]).

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 26 (1885).
[2]) E. Baumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 279 (1880].
[3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem, **9**, 493 (1885).
[4]) W. Kühne, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 206 (1875). M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 336, 722, 1517 (1875); **9**, 299 (1876); **10**, 1032 (1877). Journ. f. prakt. Chem. **17**, 97 (1878). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 451 (1883).

Beide Substanzen bilden sich unter normalen Verhältnissen auch bei der Fäulnis im Dickdarm und finden sich infolgedessen in den Fäzes.

Indol kristallisiert aus Ligroin in großen, atlasglänzenden Blättchen. Schmp. 52°. Es ist leicht flüchtig mit Wasserdämpfen, ziemlich leicht löslich in heißem, weniger in kaltem Wasser, leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Ligroin.

Reaktionen: 1. Versetzt man eine wässerige Indollösung mit etwas Salpetersäure und vorsichtig mit einer Lösung von Kaliumnitrit, so färbt sich die Lösung auch bei stärkerer Verdünnung rot, beim Stehen scheidet sich ein roter Niederschlag von Nitrosoindol aus.

2. Versetzt man eine Indollösung (1 : 1000) mit Nitroprussidnatrium bis zur gelblichen Färbung, alsdann mit einigen Tropfen Natronlauge, so färbt sie sich momentan tiefblau-violett. Beim Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure geht diese Färbung sofort in reinblau über[1]).

3. Setzt man zu einer alkoholischen Indollösung etwas von einer alkoholischen Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd[2]) (1 : 20), so färbt sich die Lösung bei Zusatz von konzentrierter Salzsäure rot; die Lösung zeigt charakteristische Absorptionsstreifen. Diese Reaktion läßt sich unter Umständen zu einer kolorimetrischen Bestimmung des Indols benutzen, aber anscheinend nicht bei der Untersuchung von Fäzes.

4. Mit β-naphthalinmonosulfosaurem Natrium verbindet sich Indol bei Gegenwart von Alkali zu einem blauen in Nadeln kristallisierenden, in Wasser unlöslichen, in Chloroform löslichen Körper, der ebenfalls zur kolorimetrischen Bestimmung des Indols benutzt wird[3]).

5. Die Dämpfe des Indols sowie seine alkoholische Lösung färben einen mit starker Salzsäure befeuchteten Fichtenspan in kurzer Zeit kirschrot (Pyrrolreaktion).

Das Indol ist ähnlich wie Pyrrol eine schwache Base; in Benzol gelöst bildet es bei Zusatz von Pikrinsäure ein Pikrat, das sich in langen roten Nadeln abscheidet und sich aus Benzol gut umkristallisieren läßt.

Skatol[4]) $C_8H_6N(CH_3)$, β-Methylindol $C_6H_4\langle{}^{C(CH_3)}_{NH}\rangle CH$, ist in Wasser schwerer löslich als Indol, aber wie dieses mit Wasserdämpfen flüchtig, leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol. Schmp. 95°. Bildet ein Pikrat ähnlich dem des Indols. Aus diesem läßt sich nach Zusatz von verdünnter Natronlauge durch Destillation mit Wasserdämpfen das Skatol wiedergewinnen, während dies beim Indol nicht möglich ist.

---

1) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 447 (1883).

2) P. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 15. A. Schmidt, Münch. med. Wochenschr. **50**, 1903, Nr. 17. M. Freund und G. Lebach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 308 (1903). Max Einhorn und R. Huebner. E. Salkowski, Festschrift, Berlin 1904, 89. O. Plaskuda, Diss. Bonn 1903. F. Rosenfeld, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 83 (1904). Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 19. W. v. Moraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 42 (1908). F. A. Steensma, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 25 (1906).

3) C. A. Herter-M. L. Foster, The Journ. of biol. Chem. **1**, 257 (1906).

4) L. Brieger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1027 (1877); Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 134, **4**, 414 (1880). Journ. f. prakt. Chem. N. F. **17**, 124. M. Nencki, Centralbl. f. med. Wissensch. 1878, 848. Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 371 (1880). Journ. f. prakt. Chem. **20**, 466 (1879).

Reaktionen: 1. Mit Salpetersäure und Kaliumnitrit gibt die wässerige Lösung des Skatols keine Rotfärbung, sondern eine weißliche Trübung.

2. Die Pyrrolreaktion tritt nur ein, wenn ein mit einer heißen alkoholischen Skatollösung getränkter Fichtenspan in kalte starke Salzsäure getaucht wird, es entsteht eine anfangs kirschrote, später dunkel-violette Färbung.

3. Die mit Nitroprussidnatrium versetzte Lösung wird auf Zusatz von Natronlauge intensiv gelb; versetzt man dann die Lösung mit 1/4 Volumen Eisessig, erhitzt zum Sieden und erhält darin einige Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit allmählich violett. Beim Durchschütteln mit Essigäther geht der Farbstoff in diesen über.

4. Eine alkoholische Skatollösung gibt mit einer alkoholischen Lösung des symmetrischen Trinitrobenzols einen fast quantitativen Niederschlag von roten nadelförmigen Kristallen, Schmp. 183°[1]).

Darstellung von Indol und Skatol aus gefaulten Massen[2]). Man verteilt etwa 2 Kilo fein gehacktes Pferdefleisch in 8 Liter Wasser, alkalisiert mit Natriumkarbonat, impft mit etwas fauligem Fleisch und läßt bei etwa 40° C stehen. Die Flasche, in welcher sich das Fäulnisgemisch befindet, verschließt man mit einem Korken, in dessen Bohrung ein umgebogenes Glasrohr steckt, das in ein Gefäß mit Wasser taucht. Die Fäulnis erfolgt bei Luftabschluß. Im Laufe des ersten Tages beginnt eine Gasentwickelung, die nach einigen Tagen allmählich aufhört. Man destilliert, ohne zu neutralisieren. Das stark ammoniakalische Destillat enthält Indol, Skatol, Phenol u. a. Es wird in entsprechenden Mengen von Salzsäure aufgefangen, zur Reinigung mit etwas Kupfersulfat versetzt, filtriert und mit Äther geschüttelt. Ein Teil des Äthers wird abdestilliert und der Rest zur Aufnahme von Phenol mit Natronlauge geschüttelt. Hierauf wird der Äther vollkommen abdestilliert und der Rückstand, um Reste von Phenol zurückzuhalten, mit Natronlauge, bis zur Braunfärbung von Kurkumapapier, versetzt und im Dampfstrom destilliert. Das Destillat wird mit Äther ausgeschüttelt und der Äther verdunstet. Der Rückstand enthält Indol und Skatol. Beide lassen sich durch fraktionierte Kristallisation aus verdünntem Alkohol trennen.

Will man nur Skatol gewinnen, so löst man den Rückstand in wenig Benzol, fällt mit einer Lösung von Pikrinsäure in Benzol das Indol und Skatol als Pikrat und destilliert letzteres mit mäßig konzentrierter Natronlauge. Indol wird hierbei zerstört, während Skatol in das Destillat übergeht[3]).

Wenn man einem Tiere, Hunde oder Kaninchen, Indol unter die Haut spritzt oder es per os oder per anum in den Darm einführt, so wird ein Teil, beim Hunde etwa die Hälfte, des Indols im Körper zu Indoxyl oxydiert und als Ätherschwefelsäure bezw. gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden[4]). Es entspricht dies Verhalten in gewissem Sinne dem des Benzols im tierischen Organismus.

C_6H_6	$C_6H_5 \cdot OH$	$C_6H_5 \cdot SO_4K$
Benzol	Phenol	Phenylschwefelsaures Kalium
C_8H_7N	$C_8H_6N \cdot OH$	$C_8H_6N \cdot SO_4K$
Indol	Indoxyl	Indoxylschwefelsaures Kalium

Das Skatol zeigt im Organismus ein ziemlich abweichendes Verhalten vom Indol[5]). Nach subkutaner Einspritzung oder Dar-

---

1) J. Ph. Staal-v. Romburgh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 252 (1905).
2) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 417 (1884).
3) A. v. Baeyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 2339 (1880).
4) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 60 (1877). Eyvin Wang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 557 (1899). P. Grosser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 320 (1905). Max Gentzen, Inaug.-Diss. Königsberg 1904.
5) Felix Rosenheim, Inang.-Diss. Königsberg 1886. B. Mester, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 130 (1887). Ch. Porcher-Ch. Hervieux, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 486 (1905). J. Ph. Staal, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 236 (1905).

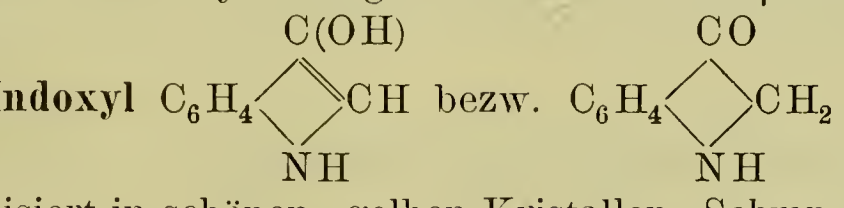
reichung von größeren Mengen per os nimmt beim Hunde die Menge der Ätherschwefelsäuren nur vorübergehend zu, der Harn dreht links. Beim Menschen scheint die Zunahme der Ätherschwefelsäuren eine größere zu sein. Auf Zusatz von roher Salzsäure färbt sich der Harn rot und läßt beim Stehen einen rotvioletten Niederschlag fallen.

Skatoxylschwefelsäure ließ sich bisher aus dem Harn nicht in einer zur Analyse ausreichenden Menge gewinnen. Das Skatol scheint, so weit es überhaupt resorbierbar ist und den Organismus unverändert verläßt, hauptsächlich als Glykuronsäureverbindung ausgeschieden zu werden.

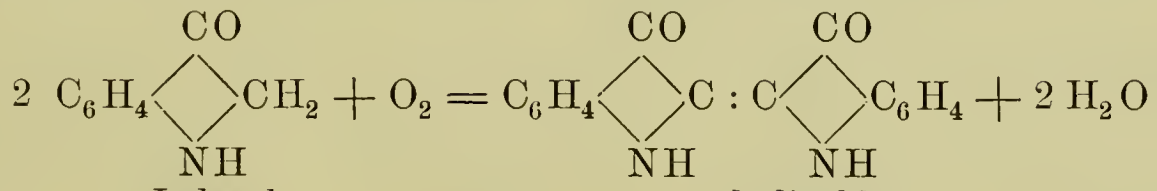
Von dem nach Eingabe von Skatol im Harn enthaltenen Chromogen ist ein sich äußerlich ähnlich verhaltendes Chromogen des normalen menschlichen Harns zu unterscheiden, das kein Skatolabkömmling ist.

Da Indol und Skatol durch Eiweißfäulnis auch im Darmkanal des Menschen und der Tiere entstehen können, so enthält auch der Harn, je nach der Stärke der Darmfäulnis (s. u.), mehr oder weniger indoxylschwefelsaures Kalium oder Indoxyl und Skatoxyl an Glykuronsäure gebunden.

Bei der Oxydation des Indols zu Indoxyl im tierischen Organismus tritt der Sauerstoff nicht wie beim Benzol in den aromatischen, sondern in den Pyrrolring und zwar in die β-Stellung.

Indoxyl  bezw.

kristallisiert in schönen, gelben Kristallen, Schmp. 85° C, ist löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, Eisessig und Benzol, besonders leicht in Azeton, wenig in Petroläther. In alkalischer Lösung wird es schon durch den Luftsauerstoff, in saurer durch entsprechend konzentriertes Chlor oder Eisenchlorid zu Indigoblau oxydiert.



Indoxyl — Indigoblau

Indoxylschwefelsaures Kalium[1]) $C_8H_6N \cdot SO_4K$ findet sich im Harn des Menschen in geringer Menge, viel reichlicher im Harn der Pferde und anderer großer Pflanzenfresser. Es läßt sich aus dem Harn eines Tieres, welches mit Indol gefüttert worden war, in ähnlicher Weise darstellen, wie das phenol- bezw. kresolschwefelsaure Kalium.

Synthetisch[2]) wird es erhalten durch Schütteln von Indoxylkalium mit pyroschwefelsaurem Kalium.

---

[1]) E. Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **13**, 285 (1876); Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 60 (1877). J. Eitzen Thesen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 23 (1897). G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 423 (1882).

[2]) D. Vorländer und B. Drescher, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1701 (1902), s. auch J. Eitzen Thesen a. a. O.

Durch Salzsäure wird das indoxylschwefelsaure Kalium schon in der Kälte in Indoxyl und Schwefelsäure gespalten. Zu seinem Nachweis im Harn dient die Indoxylprobe.

Indoxylprobe[1]). Eine Probe des Harns wird mit Bleizuckerlösung unter Vermeidung eines Überschusses ausgefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit dem gleichen Volumen Obermayers Reagens, d. h. rauchender Salzsäure, die in 500 Teilen 1—2 Teile Eisenchlorid enthält, versetzt und 1—2 Minuten durchgeschüttelt. Durch die Salzsäure wird die Indoxylschwefelsäure gespalten, durch das Ferriion das Indoxyl zu Indigo oxydiert. Schüttelt man nun das Gemisch mit Chloroform oder Äther, so löst sich der Indigo in ihm mit blauer Farbe auf. Neben dem Indigoblau kann sich durch weitergehende Oxydation des Indoxyls Isatin bilden, das sich mit Indoxyl zu Indigorot kondensiert.

Bei den Methoden zur Bestimmung des Indoxyls im Harn sucht man zunächst in derselben Weise wie bei der Indoxylprobe das Indoxyl in seiner ganzen Menge in Indigo überzuführen. Hierbei stößt man auf zwei Schwierigkeiten: durch zuweitgehende Oxydation das Indoxyls kann man Verluste erleiden und beim Ausschütteln des Indigos gehen in die Chloroformlösung mit dem Indigo noch andere Substanzen hinein. Den ersteren Fehler vermeidet man, indem man das frisch bereitete Reagens nicht zu lange mit dem Harn in Berührung läßt, den letzteren, indem man die Chloroformlösung durch Schütteln mit verdünnter Natronlauge reinigt. Das Chloroform wird dann abgedampft, der Rückstand in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit Kaliumpermanganat titriert.

Jac. Bonma[2]) führt das Indoxyl durch Kochen mit Isatin und Salzsäure in Indigorot über, schüttelt dieses mit Chloroform aus, befreit den Chloroformrückstand durch Behandeln mit heißem Wasser von überschüssigem Isatin, löst in konzentrierter Schwefelsäure und titriert mit Permanganat oder bestimmt das Indigorot kolorimetrisch.

Das pflanzliche Indikan.

Die indigobildenden Substanzen des Harns — indoxylschwefelsaures Kalium im Verein mit indoxylglykuronsaurem Kalium — bezeichnet man besonders in der ärztlichen Praxis kurz als „Harnindikan“. Diese Bezeichnung stammt aus einer Zeit, als die Natur der indigobildenden Substanzen noch nicht bekannt war und man glaubte, daß sie identisch seien mit dem pflanzlichen Indikan gewisser Indigofera-Arten, aus welchen der Indigo gewonnen wird. Das ist nun zwar nicht der Fall, aber das Harnindikan ist dem pflanzlichen Indikan insofern verwandt, als auch letzteres wesentlich aus Indoxylverbindungen besteht. Das Indoxyl ist hier zum Teil gebunden an d-Glykose, die anderen Paarlinge sind noch unbekannt.

Werden die Pflanzenteile, welche das Indikan enthalten, zerkleinert und mit Wasser extrahiert, so können die Indoxylverbindungen mit Enzymen in Berührung kommen, die in der unversehrten Pflanze von ihnen getrennt sind (s. o. S. 190). Durch diese werden

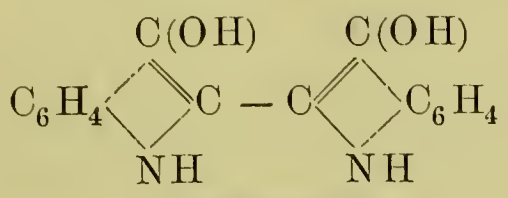
---

1) M. Jaffé, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **3**, 448 (1870). Eyvin Wang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 135, **28**, 576 (1899). Jac. Bonma, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 348 (1899), **30**, 117 (1900). Alex. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 178 (1903), **41**, 20 (1904). L. C. Maillard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 437 (1904). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 236 (1904). P. Grosser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 320 (1905).

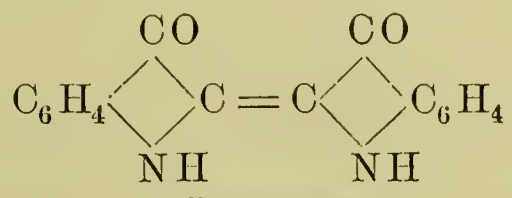
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 82 (1901). H. P. T. Oerum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 459 (1905).

sie gespalten. Das freiwerdende Indoxyl oxydiert sich, vermutlich unter Mitwirkung pflanzlicher Sauerstoffüberträger, an der Luft, es entsteht Indigo.

Bei der Gewinnung des Indigos im großen läßt man die zerschnittenen Pflanzenteile, dicht geschichtet, in Wasser faulen. Das Indikan wird gespalten, das Indoxyl aber zunächst nur zu Indigoweiß oxydiert.



Indigoweiß



Indigoblau

Es löst sich in dem bei der Gärung gleichzeitig gebildeten Ammoniak und dem weiterhin zugesetzten Kalk. Nach 6 – 16 Stunden zieht man die alkalische Lösung ab und bringt sie durch Peitschen und Rühren in innige Berührung mit Luft. Hierbei scheidet sich der „Indigo“ ab. Er enthält außer Indigoblau auch Indigorot, das durch Einwirkung von Isatin auf Indoxyl entsteht (s. o.), daneben noch braune Farbstoffe u. a. m. Von diesen Beimengungen läßt sich der käufliche, aus Pflanzen hergestellte Indigo reinigen, indem man ihn nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Kalilauge, Essigsäure, Alkohol und Wasser behandelt.

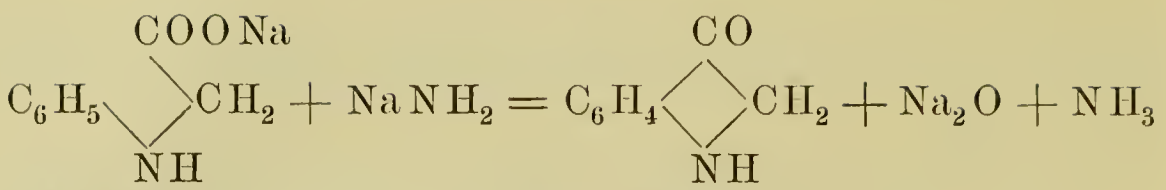
Indigo $C_{16}H_{10}O_2N_2$ ist in Wasser, Säuren und Alkalien unlöslich, in Alkohol wenig löslich, leicht löslich beim Erwärmen in Anilin, auch Nitrobenzol, Phenol, Paraffin und Terpentinöl, aus denen er sich beim Erkalten kristallinisch abscheidet. Unter einem Druck von 30 – 40 mm destilliert er unzersetzt. Durch Sublimation erhält man ihn in purpurfarbenen stark dichroitischen Kristallen. Die Lösungen des Indigoblaus in Chloroform zeigen einen ihm eigentümlichen nach dem Rot zu scharf begrenzten Absorptionsstreifen zwischen D und d.

Indigo löst sich in konzentrierter Schwefelsäure. Es bildet sich hierbei je nach der Menge der angewandten Schwefelsäure eine Indigomono- und eine Indigodisulfosäure. Alkalisalze der letzteren sind in Wasser leicht, in Alkohol wenig löslich und bilden das Indigokarmin des Handels.

Synthesen des Indigo.

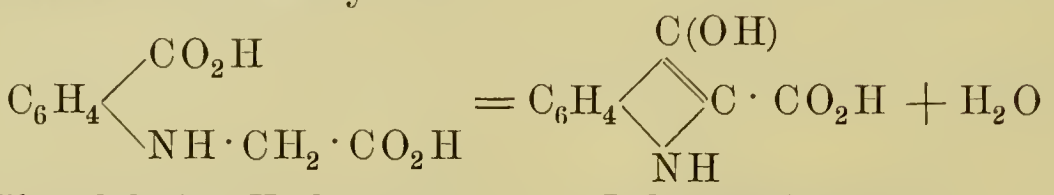
Die Methoden, nach denen der Chemiker den für die Färberei so wertvollen Indigo darstellt, haben, abgesehen von ihrer großen technischen Bedeutung, auch biologisches Interesse. Die Synthese des Indigo ist in der Praxis gleichbedeutend mit der Synthese des Indoxyls. Man benutzt zu ihr das Phenylglyzin, welches man durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Anilin erhält.

Phenylglyzin geht beim Schmelzen mit Natriumamid in Indoxyl über.

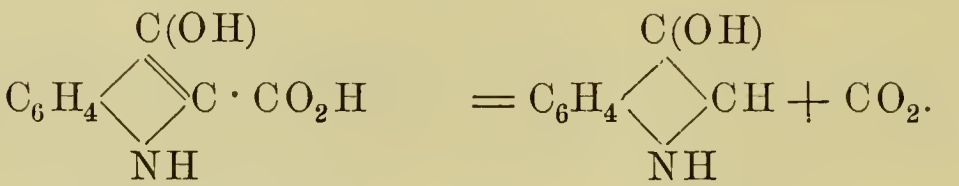


Phenylglyzin Indoxyl

Auch aus Phenylglyzin-o-Karbonsäure entsteht Indoxyl und zwar beim Schmelzen mit Kalihydrat.



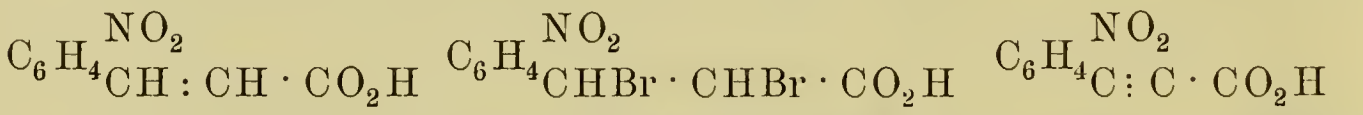
Phenylglyzin-o-Karbonsäure Indoxylkarbonsäure



Indoxylkarbonsäure Indoxyl

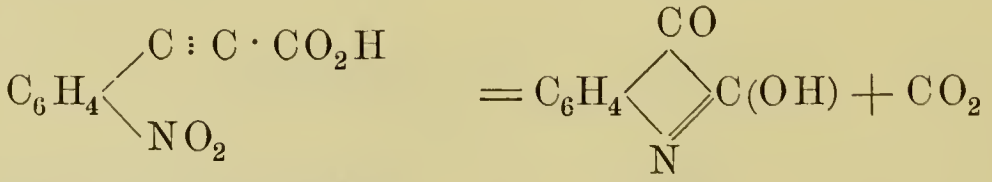
Diese Synthesen gehen, wie man sieht, aus von Verbindungen, in welchen Stickstoff am aromatischen Kern haftet, im Gegensatz zu den Aminosäuren, bei denen sich die Aminogruppe in der Seitenkette befindet. Solche Verbindungen sind bisher weder im Tier- noch Pflanzenkörper gefunden worden. Die Möglichkeit, daß solche Verbindungen in der Pflanze entstehen und Vorstufen bei der Bildung nicht nur des Indoxyls in den Indigoferaarten, sondern auch bei der Bildung des Tryptophankernes im Eiweiß darstellen, ist im Auge zu behalten.

Eine andere bekannte, technisch nicht verwertbare Synthese ist die Bildung von Indigo aus o-Nitrophenylpropiolsäure beim Erwärmen mit Natronlauge und Trauben- oder Milchzucker.



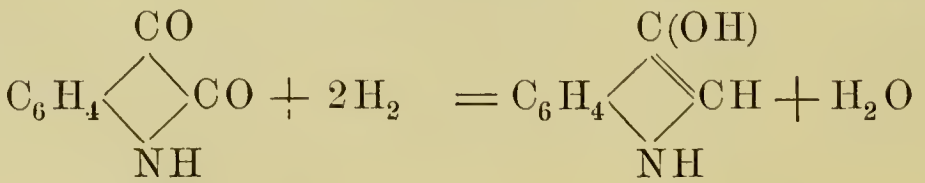
Nitrozimtsäure Nitrophenyldibrompropionsäure Nitrophenylpropiolsäure

Unter dem Einfluß von Alkali geht o-Nitrophenylpropiolsäure in Isatin über



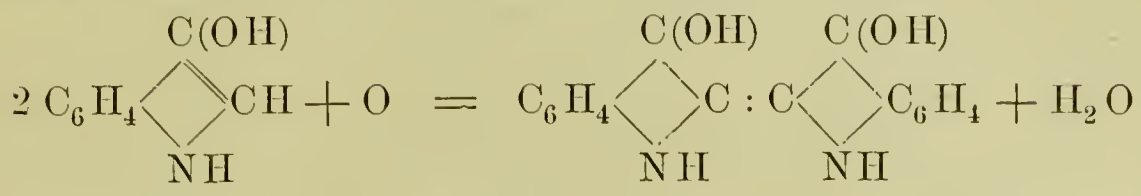
o-Nitrophenylpropiolsäure Isatin

Durch Reduktion entsteht aus Isatin weiter Indoxyl



Isatin Indoxyl

Durch Oxydation entsteht, wie wir bereits früher erwähnten, aus Indoxyl Indigoblau (s. S. 451)



Die Bildung von Indoxyl aus o-Nitrophenylpropiolsäure erfolgt auch im tierischen Organismus. Nach Eingabe dieser Substanz per os, sowie nach subkutaner Anwendung nahm beim Kaninchen und auch beim Hunde die Menge der Ätherschwefelsäuren und der indigobildenden Substanz des Harns zu[1]). Auch ließ sich das indoxylschwefelsaure Kalium aus dem Harne darstellen. Wir haben hier ein weiteres Beispiel für Dekarboxylierung und Reduktion im tierischen Stoffwechsel.

Aus Phenylglyzin-o-Karbonsäure entsteht im tierischen Organismus kein Indoxyl[2]).

Über die Herkunft der aromatischen und indigobildenden Substanzen des Harns.

Wir wollen in diesem Abschnitte eine Reihe zum Teil schon erwähnter Tatsachen zusammenfassen, die sich auf die Abstammung der im Harn vorkommenden aromatischen und indigobildenden Substanzen beziehen.

Der Harn des Menschen und der Tiere kann enthalten

1. Aromatische Säuren: Benzoesäure und Phenylessigsäure, frei oder an Glykokoll gebunden (Hippursäure, Phenazetursäure);
2. Aromatische Oxysäuren: Oxyhydroparakumarsäure, Hydroparakumarsäure, p-Oxyphenylessigsäure, p-Oxybenzoesäure;
3. Phenol, Kresol, zuweilen Brenzkatechin mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart;
4. Körper der Indigoreihe: Indoxyl, vielleicht auch Skatoxyl, ebenfalls an Schwefelsäure oder Glykuronsäure gebunden, vermutlich auch Indolkarbonsäuren.

Diese Substanzen entstehen außerhalb des Körpers aus Spaltungsprodukten des Eiweißes und können sich auch im Organismus aus ihm bilden. Hierbei sind folgende Fälle in Betracht zu ziehen 1. sie entstehen aus dem Eiweiß der Nahrung, a) im Darmkanal, b) im Stoffwechsel; 2) sie entstehen im Stoffwechsel aus den Eiweißstoffen der Gewebe.

Es ist weiter mit der Möglichkeit zu rechnen — und das gilt vornehmlich für den Pflanzenfresser —, daß schon die Nahrung aro-

---

[1]) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 403 (1883).
[2]) J. Eitzen Thesen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 23 (1897).

matische Substanzen enthält, aus denen die des Harn durch weitere Umwandlungen im Darm oder im Stoffwechsel entstanden sind.

Betrachten wir zunächst die Umwandlungen, welche das Nahrungseiweiß im Darmkanal erfährt. Soweit das Eiweiß nicht schon in Form von Albumosen und Peptonen aufgesogen worden ist, unterliegt es der spaltenden Wirkung des Trypsins. Von gut charakterisierten aromatischen Stoffen, die hierbei entstehen, kennen wir nunmehr Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan. Unter normalen Verhältnissen, z. B. bei einem in ausreichender, aber nicht übermäßiger Weise mit Fleisch gefütterten Hunde sind diese Stoffe im untersten Teile des Dünndarmes nicht nachzuweisen; wenn sie entstehen, so werden sie resorbiert. Die Resorption des Fleisches ist für gewöhnlich, wenn es in hinreichend zerkleinertem Zustande gereicht wird, eine so vollkommene, daß nur wenige Prozent des eingeführten Stickstoffes der Resorption entgehen und in den Dickdarm übertreten; und auch dieser Stickstoff stammt teilweise noch von den Verdauungssekreten oder von der sich stets erneuernden Oberfläche des Darms[1]). Von einer Fäulnis ist im Dünndarm des Hundes nichts zu bemerken. Füttert man einen Hund mit größeren Mengen von Eiweiß,. so kann eine gewisse Menge von ihm in den Dickdarm gelangen; dann fällt es hier der Fäulnis anheim. Ähnlich liegen die Verhältnisse auch beim Menschen. Also im Dickdarm kann Eiweiß faulen und fault stets eine gewisse Menge. Die Fäulnis, welche hier stattfindet, ist im wesentlichen dieselbe wie die Fäulnis außerhalb des Körpers.

Es läßt sich nun eine ganze Reihe von Beobachtungen anführen, welche beweisen, daß das Auftreten der aromatischen Substanzen abhängig ist von der Stärke der Darmfäulnis.

Die Ätherschwefelsäuren, deren Menge im Harn eines mit nicht zu großen Mengen Fleisch gefütterten Hundes, im Vergleich zu der des Menschen, schon an sich gering ist, verschwinden vollkommen, wenn man die Ansammlung der Eiweißreste im Dickdarm und ihre Fäulnis durch Darreichung von Abführmitteln verhindert[2]).

Im Hunger sinkt die Phenolausscheidung zunächst infolge der Nahrungsentziehung; dauert er aber längere Zeit, so kann die Menge des Phenols zunehmen infolge der Fäulnis, welche die im Dickdarm sich ansammelnden, von den Verdauungssekreten und der Oberfläche des Darmes herrührenden Massen erfahren. Ebenso kann sowohl bei Hunden wie bei Kaninchen beim Hunger in dem vorher indoxylfreien Harn Indoxyl auftreten[3]).

Maßnahmen, welche die Verdauung des Eiweißes im Darm beeinträchtigen, wie Neutralisation des Magensaftes durch große Gaben

---

1) G. Maetzke, Beobachtungen an Hunden mit Anus praeternat. Inaug.-Diss. Breslau 1905.

2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 123 (1885). Morax, ebenda **10**, 319 (1886). R. von d. Velden, Virchows Archiv **70**, 343 (1877).

3) Fr. Müller, Virchows Archiv **131**, Suppl., **134** (1893). E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 408. R. Baumstark - L. Mohr, Centrabl. f. Physiol. **29**, 28 (1907).

von kohlensaurem Natrium, Erkrankungen des Magens u. a. bewirken eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren des Harns [1]).

Von besonderer Bedeutung für den Praktiker ist die Zunahme, welche das Indoxyl im Harn zeigt, wenn die Nahrungsreste infolge eines im Dünndarm vorhandenen Hindernisses sich nicht in den Dickdarm entleeren können, sich oberhalb des Hindernisses anhäufen und hier von Bakterien zersetzt werden. Dasselbe ist der Fall bei Lähmungen der Darmmuskulatur infolge von Entzündungen des Bauchfelles. Auch im stagnierenden Mageninhalt [2]) und putriden Eiter eines Empyems kann sich Indol bilden. Die Zunahme des Indoxyls im Harn ist, besonders bei Verschluß des Dünndarms, eine so sicher eintretende Erscheinung, daß sie deren Erkennung oft wesentlich erleichtert. In vielen dieser Fälle, aber durchaus nicht regelmäßig, nimmt mit dem Indoxyl auch die Menge des Phenols zu. Ein Parallelismus im Auftreten beider ist nicht vorhanden und auch nicht zu erwarten. Die Bedingungen für die Abspaltung des Tryptophans und des Tyrosins aus dem Eiweiß, sowie die Bedingungen für ihre weitere Umwandlung im Darmkanal, ihre Resorption und ihren Abbau in den Geweben sind zwar sehr ähnlich, aber doch nicht die gleichen, ähnlich, wie auch das Entstehen von Indol und Skatol im Darmkanal von den Bedingungen abhängt, unter denen die Fäulnis erfolgt [3]).

Da Methoden zur Bestimmung des Skatoxyls und der Indolkarbonsäuren bisher noch fehlen, so ist über das Verhalten dieser Tryptophanabkömmlinge nach ihrer Entstehung im Darmkanal bisher nichts bekannt.

Auch die Hippursäure, die sich im Harn der Fleischfresser findet, stammt aus dem im Darm gefaulten Eiweiß [4]).

Sie zeigt ein ähnliches Verhalten wie das Phenol. Ihre Mengen sind beim Hund nur gering, 0,05—0,20 g, beim Menschen 0,1—1 g im Tage. Sie verschwindet aus dem Harn des Hundes auch beim Hunger nicht vollständig, aber sie verschwindet, wenn man den Dickdarm durch Kalomel entleert.

Während Indoxyl im Harn des Fleischfressers für gewöhnlich überhaupt nicht enthalten ist und die Phenole und die Benzoesäure aus dem Harn verschwinden, wenn man die Ansammlung fäulnisfähigen Materials verhindert, läßt sich der Harn von den aromatischen Oxysäuren nicht befreien. Es scheint demnach, als ob diese aus dem Eiweiß im Zellstoffwechsel entstanden sind.

Daß aromatische Säuren und Phenole bei Stoffwechselstörungen in größerer Menge in den Harn übertreten und hier aus zerfallenem Gewebseiweiß hervorgegangen sind, wurde früher erwähnt (s. S. 433).

---

1) Siehe A. Rovighi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 20 (1892). Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 241 (1878).

2) A. Albu - C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **1**, 541 (1906).

3) Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **20**, 215 (1884). M. Jaffé, Deutsche Klinik 1903.

4) E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 500. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 131 (1886). Th. Pfeiffer u. W. Eber, Jahresber. f. Tierchem. **27**, 722 (1898).

Bei weitem größer als beim Fleischfresser ist die Menge der aromatischen Substanzen im Harn der großen Pflanzenfresser. Das gilt sowohl von den Säuren und Oxysäuren, wie von den Phenolen und im besonderen auch vom Indoxyl. Die Menge der Ätherschwefelsäuren[1]) schwankt beim Menschen zwischen 0,09—0,62 g, bei einem Hammel betrug sie 0,9 bis 1,0 g im Tage. Die Menge des Indoxyls[2]) beträgt beim gewöhnlich ernährten Menschen 5—6 mg, bei reichlicher Fleischkost 16—20 mg im Tage, der Rinderharn enthält 27 mg, der Pferdeharn bis 220 mg im Liter. Die Menge der Hippursäure ist beim Menschen 0,1—1 g im Tage, beim Hammel 10—15 g, beim Rind etwa 150 g. Auch die Menge der „aromatischen Oxysäuren" ist im Harn der großen Pflanzenfresser entsprechend größer als in dem der Menschen.

Zu einem wesentlichen Teile stammen auch hier die aromatischen Substanzen vom Eiweiß; für das Indoxyl kennen wir keine andere Quelle als dieses. Die Fäulnisvorgänge sind in dem langen Darm der Pflanzenfresser viel umfangreicher als in dem viel kürzeren der Fleischfresser. Die in pflanzlichen Zellmembranen eingeschlossenen Nahrungsstoffe sind den Verdauungssäften schwerer zugänglich, als etwa das Eiweiß im genossenen Fleisch. Ein erheblicher Bruchteil des in der Pflanzennahrung aufgenommenen Eiweißes entgeht der Verdauung und Resorption und fällt der Fäulnis anheim.

Wie weit andere Stoffe der Nahrung zur Entstehung von Benzoesäure u. a. Veranlassung geben, ist bisher noch nicht mit Sicherheit zu sagen.

Als Stoffe, aus denen Benzoesäure im Stoffwechsel entstehen kann, werden angesprochen Chinasäure, Koniferin, Kumarin u. a.[3])

Die Kynurensäure.

Das Tryptophan, von dem, wie wir sahen, das im Harn auftretende Indoxyl abstammt, ist zugleich die Muttersubstanz einer anderen, eigenartigen, bisher für gewöhnlich nur im Harn von Hunden gefundenen Verbindung, der Kynurensäure[4]).

Die **Kynurensäure** $C_{10}H_7NO_3$ scheidet sich in Form eines feinkörnigen Pulvers ab, wenn man den mit einer Mineralsäure versetzten Harn des Hundes eine Zeitlang stehen läßt. Löst man diesen Niederschlag in einem Alkali, so fällt die Kynurensäure auf Zusatz von Salzsäure in feinen ungefärbten Nadeln aus. Meist wird man sie aber nicht unmittelbar aus dem Harn abscheiden. Man dampft den Harn ein, extrahiert mit Alkohol und setzt zum Alkoholextrakt die nötige Menge Schwefelsäure, indem man gleichzeitig mit etwas Äther durchschüttelt, oder man fällt den Harn nach Zusatz von

---

1) R. v. d. Velden, Virchows Archiv **70**, 343 (1875).
2) M. Jaffé, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **3**, 448 (1870).
3) E. Stadelmann, Arch. f. experim. Pathol. **10**, 317 (1879). Fr. Hupfer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 302 (1903). J. A. Bruno Schulz, Beziehg. einiger arom. Verbindg. z. Hippursäurebildg. etc. Inaug.-Diss. Breslau 1905.
4) J. Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm. **86**, 125 (1853).

Ammoniak mit Chlorbaryumlösung, filtriert, engt ein und säuert dann mit Salzsäure an. Die Kynurensäure ist in Wasser fast unlöslich und scheidet sich bei Zusatz von Säure zu ihren Salzen vollkommen aus, so daß ihre Menge durch Wägung bestimmt werden kann [1]).

Die Kynurensäure kristallisiert aus einem Gemisch von verdünnter heißer Essigsäure und Salzsäure oder aus heißem Alkohol, dem etwas Salzsäure zugesetzt ist, in silberglänzenden farblosen Nadeln, bezw. kleinen glänzenden, wohl ausgebildeten flachen Prismen, die unter heftigem Aufschäumen bei 266—267° C schmelzen. Sie bildet mit Salzsäure eine durch Hydrolyse leicht spaltbare Verbindung, mit Alkalien leicht lösliche, mit Kalzium und Baryum kristallisierende Salze. Aus verdünnter, salzsäure- oder schwefelsäurehaltiger Lösung wird sie durch Phosphorwolframsäure gefällt.

Jaffés Probe [2]). Wenn man Kynurensäure in einem Porzellanschälchen mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockene abdampft, so erhält man einen rötlichen Rückstand, der beim Anfeuchten mit Ammoniak sich zunächst braungrün, nach kurzer Zeit aber smaragdgrün färbt. Die Intensität der Färbung nimmt beim Stehen an der Luft erheblich zu. Beim Erwärmen geht die grüne oder blaugrüne Farbe in einen schmutzigvioletten Ton über.

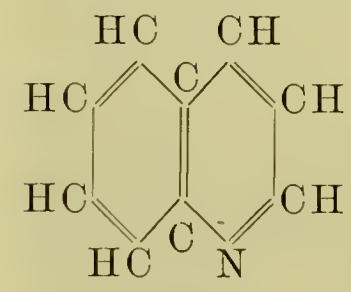
Beim trockenen Erhitzen entsteht aus der Kynurensäure unter Abspaltung von Kohlensäure Kynurin [3]).

$$\underset{\text{Kynurensäure}}{C_9H_5N(OH)CO_2H} = \underset{\text{Kynurin}}{C_9H_6N(OH)} + CO_2$$

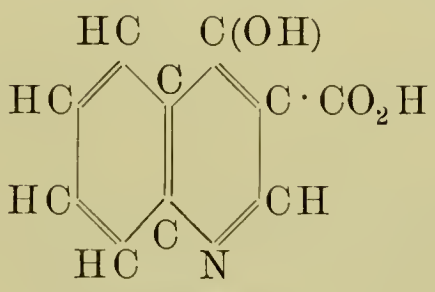
Kynurin $C_9H_7NO + 3H_2O$ kristallisiert in glänzenden monoklinen Prismen, Schmp. 52°, schwer löslich in Wasser, leicht löslich in warmem Alkohol. Das Chloroplatinat kristallisiert aus verdünnter, wässeriger Lösung in glänzenden, orangegelben Nadeln.

Tribromkynurin $C_9H_4Br_3NO$ aus Kynurensäure beim Erwärmen mit Bromwasser und Umkristallisieren aus Alkohol [4]).

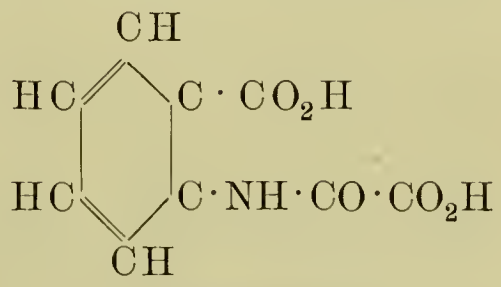
Aus der Kynurensäure entsteht durch Oxydation die Oxalylanthranilsäure, durch Destillation mit Zinkstaub Chinolin. Die Kynurensäure ist eine γ-Oxy-β-Chinolinkarbonsäure.



Chinolin



Kynurensäure



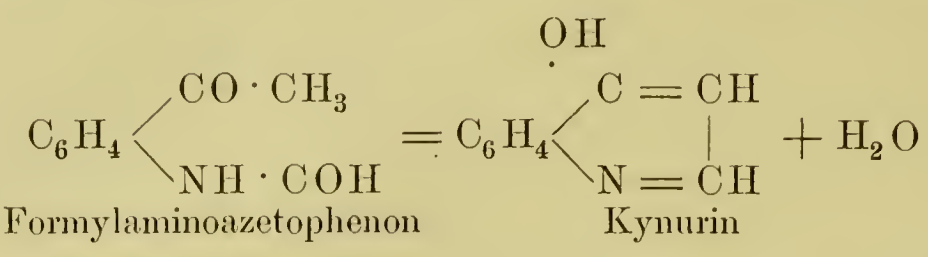
Oxalylanthranilsäure

Den sichersten Beweis für diese Struktur liefert die Synthese [5]).

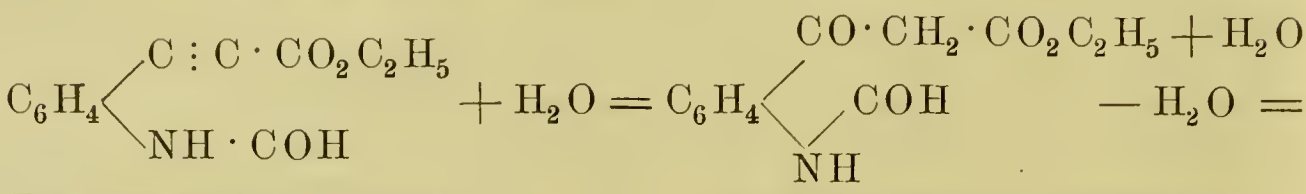
---

[1]) Achille Capaldi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 92 (1897).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 399 (1883).
[3]) O. Schmiedeberg-Schultzen, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **164**, 155. Kretschy, Monatsh. f. Chem. **2**, 68.
[4]) L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 89 (1879).
[5]) R. Camps, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 390 (1901).

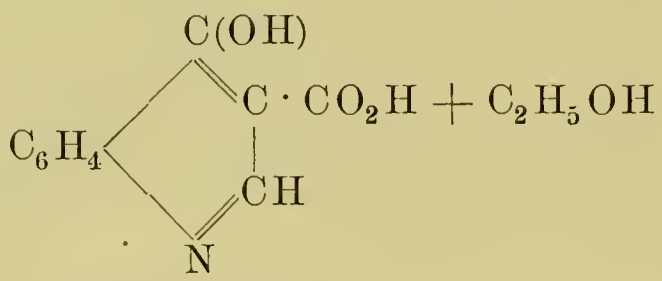
Das Kynurin entsteht aus Formyl-o-Amino-Azetophenon, die Kynurensäure aus Formylamidopropiolsäureester beim Kochen mit Natronlauge.



Formylaminoazetophenon — Kynurin



Formylaminopropiolsäureester — Formylaminobenzoylessigsäure



Kynurensäure

Daß nun das Tryptophan die Muttersubstanz der Kynurensäure im Körper des Hundes ist[1]), ergibt sich durch den Fütterungsversuch. Gibt man einem Hunde, dessen Harn bei einer Fütterung von Brot und Milch nur Spuren von Kynurensäure enthält, Tryptophan mit der Nahrung oder spritzt man es unter die Haut, so nimmt sofort die Kynurensäureausscheidung sehr beträchtlich zu. Dasselbe ist der Fall beim Kaninchen, dessen Harn für gewöhnlich überhaupt keine Kynurensäure enthält.

Die Kynurensäure, die sich im Harn des Hundes findet, ist also der direkte Abkömmling eines Eiweißspaltungsproduktes. Die ausgeschiedene Menge ist infolgedessen abhängig von der Art der Ernährung. Ein Hund[2]) schied z. B. aus im Tage

bei Fütterung mit	Fleisch . . .	0,471—1,08 g	Kynurensäure
„ „	„ Milch . . .	0,108—0,272 „	„
„ „	„ Brot	0,042—0,104 „	„

Die Menge der Kynurensäure sinkt beim Hunger und kann völlig verschwinden, sie nimmt entsprechend der gefütterten Menge von Eiweiß zu; ja sie läßt sich sogar ganz zum Verschwinden bringen, wenn man einen Hund mit Gelatine füttert[3]); denn dem Molekül des Leimes fehlt die Tryptophangruppe. Zugleich wirkt der

---

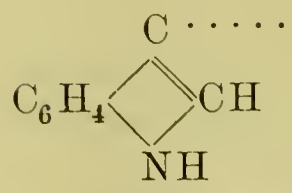
[1]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 325 (1904).

[2]) A. Schmidt, Verhalten einiger Chinolinderivate im Tierkörper etc. Inaug.-Diss. Königsberg 1884.

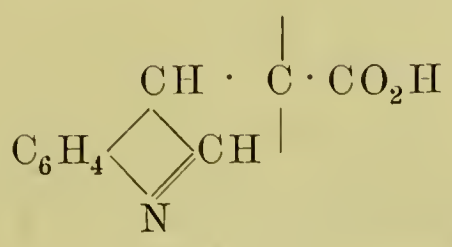
[3]) F. Rosenhain, Beiträge z. Kenntnis d. Kynurensäurebildg. im Tierk. Inaug.-Diss. Königsberg 1886. L. B. Mendel u. E. O. Schneider, Americain Journ. of Physiol. **5**, 427 (1901). L. B. Mendel u. Hohnes C. Jackson, Americain Journ. of Physiol. **2**, 1 (1898).

Leim eiweißsparend, so daß durch seine Darreichung auch noch der Eiweißumsatz im Körper auf ein Minimum herabgedrückt wird. Auch die Ausscheidung des Indoxyls nimmt hierbei ab [1]).

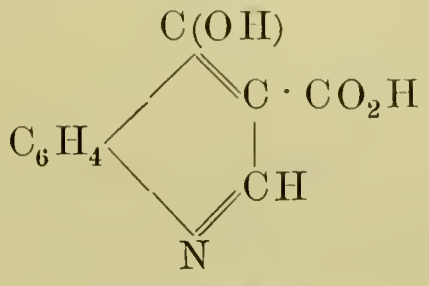
Beim Übergang von Tryptophan in Kynurensäure verwandelt sich der Pyrrolring des ersteren in einen Chinolinring, indem vermutlich beim Abbau das Radikal der Indolessigsäure entsteht.



Tryptophan

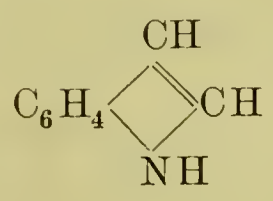


(Indolessigsäure)

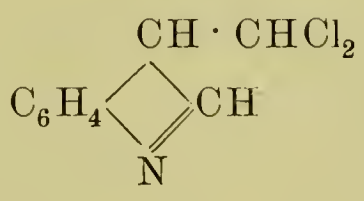


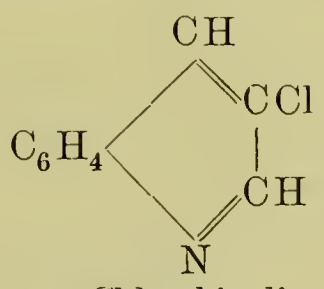
Kynurensäure

Dieser Vorgang erscheint auf den ersten Blick sehr merkwürdig, er wird aber leichter verständlich, wenn man ihn mit anderen chemischen Reaktionen vergleicht, bei denen ebenfalls aus dem Pyrrolring eines Körpers der Indigoreihe ein Chinolinderivat entsteht [2]), z. B. mit der Bildung von Chlormethylchinolin bei der Einwirkung von Chloroform und Kalilauge auf Indol u. ähnl.



Indol





β-Chlorchinolin.

Die Menge der Kynurensäure [3]), die von einem Tiere ausgeschieden wird, kann ähnlich wie auch die Bildung des Indols von verschiedenen Faktoren abhängen, nicht nur von der Art und Menge des zugeführten Eiweißes, sondern auch von den Bedingungen, unter denen seine Zersetzung im Darm und in den Geweben erfolgt. Das Beispiel des Kaninchens zeigt uns, daß ein Tier für gewöhnlich keine Kynurensäure auszuscheiden braucht, obgleich es die Fähigkeit zur Kynurensäurebildung besitzt.

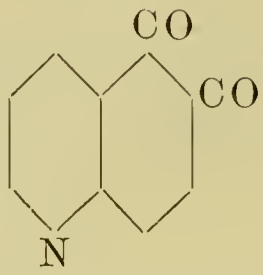
Außer von den Bedingungen für ihre Bildung könnte die Ausscheidung der Kynurensäure auch abhängen von der Fähigkeit des Organismus Kynurensäure zu zerstören. Diese scheint aber keine große zu sein. Gefütterte Kynurensäure geht ebenso wie Kynurin unverändert in den Harn des Kaninchens über [4]).

Andere Chinolinabkömmlinge zeigen eine ähnliche Widerstandsfähigkeit gegen die Oxydationswirkung des Organismus wie gewisse Benzolabkömmlinge.

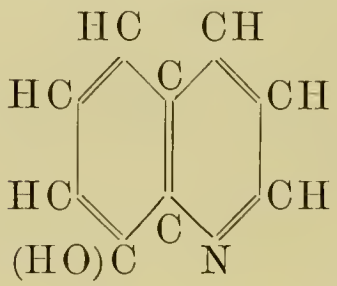
---

[1]) Frank P. Underhill, Americain Journ. of Physiol. **12**, 176 (1904).
[2]) A. Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2515 (1906).
[3]) A. Hauser, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 1 (1895). P. Solomin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 497 (1897). F. Rosenhain, Beiträge z. Kenntnis d. Kynurensäurebildg. im Tierk., Inaug.-Diss. Königsberg 1886. Karl Gläßner-Leo Langstein, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 34 (1902).
[4]) Aug. Schmidt, Inaug.-Diss. Königsberg 1884.

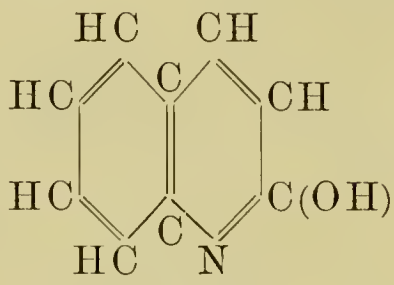
Chinolin C_9H_7N selbst wird im Tierkörper oxydiert und scheint als 5—6 (β)-Chinolinchinon in den Harn von Kaninchen, Hund und Mensch überzugehen [1]).



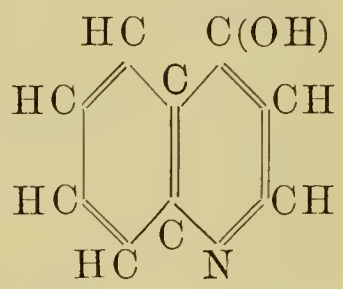
α-Oxychinolin [2]) (Karbostyril) $C_9H_5N(OH)$ wird vom Kaninchen teils als Ätherschwefelsäure, teils als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden, ähnlich auch o-Oxychinolin und Kynurin.



o-Oxychinolin



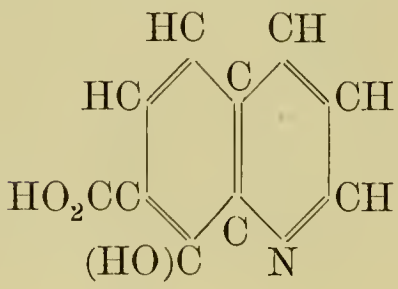
α-Oxychinolin



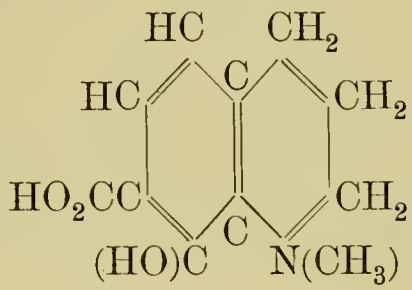
γ-Oxychinolin (Kynurin)

o-Oxychinolinkarbonsäure [3]) wird vom Hunde zum größten Teil unverändert ausgeschieden.

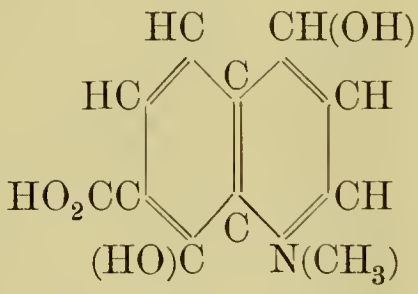
Methyltrihydroorthooxychinolinkarbonsäure wird zu 70 bis 80 % unverändert ausgeschieden, ein kleiner Teil wird zu einer Methyldioxychinolinkarbonsäure, auch ein geringer Teil der Tetrahydrodioxychinolinkarbonsäure zu einer Dioxydihydrosäure oxydiert.



o-Oxychinolin karbonsäure



Methyltrihydro-oxychinolinkarbonsäure



Methyldioxychinolin-karbonsäure

Dagegen wird von eingeführtem α-Methylchinolin (Chinaldin) weder beim Hunde noch beim Kaninchen etwas im Harn ausgeschieden, ebenso wenig von o-Methylchinolin beim Hunde. Nach Eingabe von p-Methylchinolin erschienen etwa 7 % als p-Methylchinolinkarbonsäure im Harn [4]).

---

[1]) H. Führer, Arch. f. experim. Pathol. **55**, 27 (1906).
[2]) Béla v. Fenyvessi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 552 (1900). C. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 439 (1899).
[3]) S. Królikowski u. M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **9**, 208 (1888).
[4]) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 210 (1894). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2904 (1894).

34. Kapitel.

Aminobenzoesäuren und aromatische Basen.
Verhalten der aromatischen Aminbasen und der Anilide im tierischen Körper.

Aminobenzoesäuren und aromatische Basen.

Der Wasserstoff des Ammoniaks läßt sich in ähnlicher Weise wie durch Radikale der Fettsäuren und Fettalkohole auch durch solche von aromatischen Säuren und Alkoholen ersetzen.

Der Aminoessigsäure entspricht die Aminobenzoesäure, dem Azetamid das Benzamid

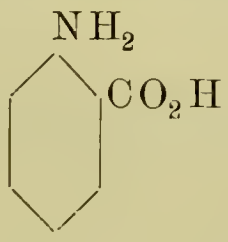
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	$CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$
Aminoessigsäure	Azetamid
$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CO_2H$	$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2$
Aminobenzoesäure	Benzamid

und wie es primäre, sekundäre, tertiäre Basen der Fettreihe gibt, so gibt es auch solche der aromatischen Reihe.

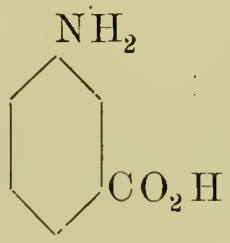
$NH_2(CH_3)$	$HN(CH_3)_2$	$N(CH_3)_3$
Methylamin	Dimethylamin	Trimethylamin

$NH_2(C_6H_5)$	$HN(C_6H_5)_2$	$HN\begin{matrix}CH_3\\C_6H_5\end{matrix}$	$N(C_6H_5)_3$	$N\begin{matrix}(CH_3)_2\\C_6H_5\end{matrix}$
Anilin	Diphenylamin	Methylanilin	Triphenylamin	Dimethylanilin

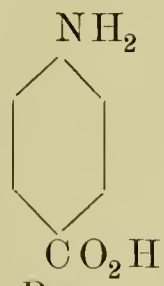
Von den aromatischen Aminosäuren gibt es, wie stets bei disubstituierten Benzolen drei Strukturisomere, also eine Ortho-, Meta-, Paraaminobenzoesäure.



Ortho-



Meta-
Aminobenzoesäure



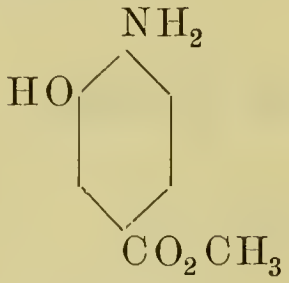
Para-

Die o-Aminobenzoesäure oder Anthranilsäure entsteht beim Kochen von Indigo mit Kalilauge. Andererseits dient sie zur Synthese des Indigo (s. o.); denn durch Einwirkung von Monochloressigsäure und Natriumkarbonat wird aus ihr die Phenylglyzinkarbonsäure gewonnen.

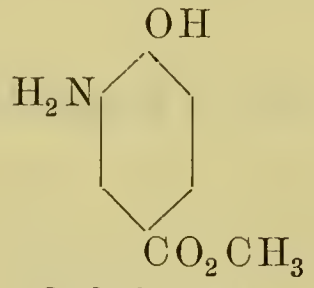
Die drei Amidobenzoesäuren gehen zum Teil unverändert in den Harn über[1]). m-Amidobenzoesäure kann sich im Organismus des Hundes mit CONH verbinden und als Uramidosäure im Harn erscheinen, daneben entsteht in kleinen Mengen auch m-Amidohippursäure[2]).

Die Dimethylanthranilsäure ist giftiger als die Paraverbindung und scheint bei Kaninchen, mit Glykuronsäure gepaart, ausgeschieden zu werden.

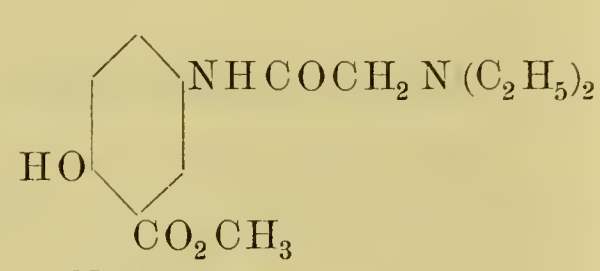
Ester der Amidooxysäuren wurden als schmerzstillende Mittel empfohlen



Orthoform



Orthoform neu



Nirvanin

Die Aminbasen sind mehr oder weniger giftig. Die Giftigkeit beruht u. a. darauf, daß sie die roten Blutkörperchen unter Bildung von Methämoglobin zerstören. Eine Entstehung von aromatischen Aminbasen im Stoffwechsel ist deswegen von vornherein sehr unwahrscheinlich; diese finden sich auch weder in Pflanzen noch in den tierischen Organen oder Sekreten.

Die Aminbasen sind aber das Ausgangsmaterial für die Herstellung wichtiger Arzneimittel, vor allem das Material zur Herstellung von Farbstoffen, die nicht nur in der Industrie die ausgedehnteste Verwendung finden, sondern auch unentbehrliche Hilfsmittel sind für den Histologen bei der Erforschung der Struktur tierischer und pflanzlicher Gewebe. Auch ist das Verhalten der Aminbasen und ihrer Abkömmlinge im tierischen Organismus für die Beurteilung der im Stoffwechsel möglichen chemischen Vorgänge nicht ohne Interesse.

Die wichtigsten primären Aminbasen sind

Anilin $C_6H_5(NH_2)$, Toluidin $C_6H_4\begin{cases}CH_3\\NH_2\end{cases}$, Xylidin $C_6H_3\begin{cases}(CH_3)_2\\NH_2\end{cases}$

Zur Darstellung primärer Aminbasen dienen die entsprechenden Kohlenwasserstoffe des Steinkohlenteers. Durch Nitrieren werden aus diesen die Nitroverbindungen dargestellt, die sich durch

---

1) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 372 (1903). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 93.

2) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 433 (1907).

Reduktion in saurer Lösung (Eisenfeile oder Zinn und Salzsäure) in die Aminoverbindungen überführen lassen.

$$C_6H_6 + HNO_3 = C_6H_5 \cdot NO_2 + H_2O$$
$$C_6H_5 \cdot NO_2 + 6HCl + 3Fe = C_6H_5 \cdot NH_2 + 3FeCl_2 + 2H_2O$$

Hierbei entstehen als Zwischenprodukte Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin

$C_6H_5 \cdot NO_2$	$C_6H_5 \cdot NO$	$C_6H_5 \cdot NH(OH)$	$C_6H_5 \cdot NH_2$
Nitrobenzol	Nitrosobenzol	Phenylhydroxylamin	Anilin

Zur Prüfung auf primäre aromatische Aminbasen dient, ebenso wie bei den aliphatischen Basen, die schon früher (S. 341) erwähnte Isonitril- und die Senfölreaktion.

1. Isonitrilreaktion:

$$C_2H_5(NH_2) + CCl_3H + 3KOH = C_2H_5N : C + 3KCl + 3H_2O$$
$$C_6H_5(NH_2) + CCl_3H + 3KOH = C_6H_5N : C + 3KCl + 3H_2O$$

2. Senfölreaktion:

Die primären Amine vereinigen sich mit Schwefelkohlenstoff zu disubstituierten Thioharnstoffen, die mit Quecksilberchlorid, Silbernitrat und anderen Metallsalzen Niederschläge geben, welche beim Aufkochen mit Salzsäure unter Bildung der an ihrem Geruch leicht erkennbaren Senföle zerfallen.

$$2CH_3 \cdot NH_2 + CS_2 = SC(NHCH_3)_2 + H_2S$$
$$SC(NH \cdot CH_3)_2 + HCl = SCN \cdot CH_3 + NH_2 \cdot CH_3 \cdot HCl$$
$$2C_6H_5 \cdot NH_2 + CS_2 = SC(NHC_6H_5)_2 + H_2S$$
$$SC(NH \cdot C_6H_5)_2 + HCl = SCN \cdot C_6H_5 + NH_2 \cdot C_6H_5 \cdot HCl$$

Sulfokarbanilid		Phenylsenföl	Anilin

Die primären Aminbasen bilden mit Säuren, deren Anhydriden und Chloriden leicht „Anilide“

$$C_6H_5 \cdot NH_2 + C_2H_3O \cdot OH = C_6H_5 \cdot NH \cdot C_2H_3O + H_2O$$

Anilin	Essigsäure	Azetanilid

Auch durch Erhitzen der Phenylsenföle mit Säuren lassen sich die Anilide leicht erhalten

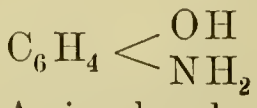
$$C_6H_5N : CS + C_6H_5 \cdot COOH = C_6H_5NH \cdot COC_6H_5 + SCO$$

Phenylsenföl	Benzoesäure	Benzanilid

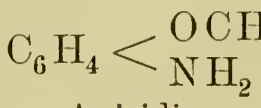
Von den Aniliden haben eine Anzahl als Fiebermittel Verwendung gefunden

$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2(NH_2)$	$C_6H_5N\begin{matrix}CH_3\\COCH_3\end{matrix}$
Azetanilid (Antifebrin)	Phenokoll	Exalgin

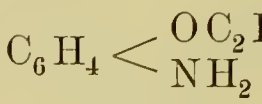
Andere Arznei-, besonders Fiebermittel, sind Anilide des Aminophenols bezw. seiner Äther



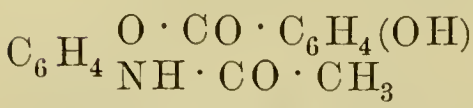
Aminophenol



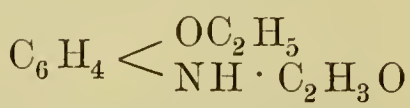
Anisidin



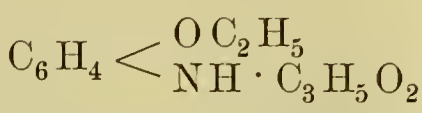
Phenetidin



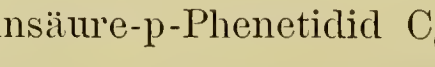
Azetyl-p-Aminophenol-salizylsäureester (Salophen)



p-Azetphenetidid (Phenazetin)



p-Milchsäurephenetidid (Laktophenin)

Das Karbaminsäure-p-Phenetidid  ist das sehr süße Dulzin; die entsprechende Methoxyverbindung ist wenig oder gar nicht süß.

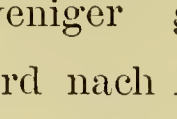
Verhalten der aromatischen Aminbasen und der Anilide im tierischen Organismus.

Anilin $C_6H_5NH_2$ geht beim Menschen nach Aufnahme von Mengen, die zu schweren Vergiftungen führen, zum Teil unverändert in den Harn über[1]). Es läßt sich im Destillat des Harns durch die vorübergehende Blaufärbung, welche beim Erwärmen mit Chlorkalklösung eintritt, sowie durch die Bildung von Anilinschwarz beim Versetzen mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure u. a. nachweisen. Ein Teil wird anscheinend zu p-Amidophenol oxydiert, das als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Nach dem Kochen mit Salzsäure ließ sich aus dem Harn mit Äther eine Substanz ausschütteln, welche die Indophenolreaktion gab. Mit Phenol und Eisenchlorid versetzt, nahm die Lösung beim Alkalisieren mit Ammoniak eine prachtvoll blaue Färbung an (s. S. 490).

Eine Oxydation erfährt auch das Diphenylamin $C_6H_5 \cdot NH \cdot C_6H_5$; es entsteht aus ihm p-Oxydiphenylamin $(OH)C_6H_4 \cdot NH \cdot C_6H_5$.

Die Sulfanilsäure $HO_3S \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ wird teils unverändert, teils als Uraminosäure $HO_3S \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ ausgeschieden[2]).

Nach Eingabe von Dimethylanilin $C_6H_5N(CH_3)_2$ gibt der Harn des Kaninchens unmittelbar Indophenolreaktion und enthält reichliche Mengen von Dimethyl-p-Amidophenol als gepaarte Glykuronsäure[3]).

Auch das weniger giftige n-Oxydimethylanilinchlorhydrat  wird nach Abspaltung des Sauerstoffs zu Dimethyl-p-Aminophenol. Daneben entsteht auch o-Aminophenol. Es wandert

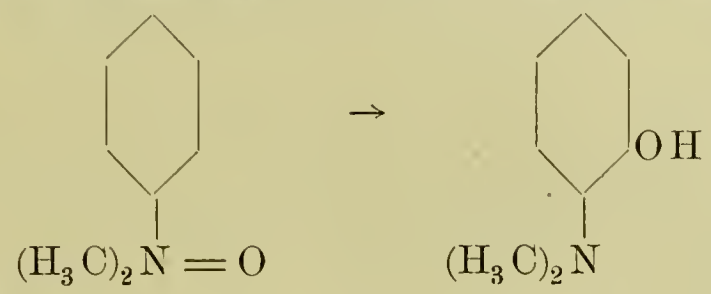
---

[1]) Fr. Müller, Jahresber. f. Tierchem. **17** (1887), 87.

[2]) J. Ville, Jahresber. f. Tierchem. **22** (1892), 74.

[3]) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 472 (1907).

das Sauerstoffatom von dem mit Methylgruppen beschwerten Stickstoffatom an das benachbarte Kohlenstoffatom des Benzolkerns



Das p-Monobromdimethylanilin wird zu p-Bromdimethyl-o-aminophenol. Dieses paart sich mit Glykuronsäure, während das Dimethyl-o-Aminophenol dies nicht tut.

Das Dimethylanilin scheint aber auch noch neben der Oxydation eine Methylierung am Stickstoff zu erfahren. Es entsteht p-Trimethylphenylammonium $C_6H_4\begin{cases}O\\|\\N(CH)_3\end{cases}$ (vgl. S. 108, 351 u. a.)

Wie beim Anilin selbst kann also auch in dem Dimethylanilin ein Sauerstoffatom an den aromatischen Kern treten.

o-Toluidin wird am Kern oxydiert[1]). Nach Eingabe von p-Toluidin nehmen aber die Ätherschwefelsäuren nicht zu[2]). Auch die Methylgruppe wird nicht oxydiert, die Aminogruppe wirkt dieser Oxydation entgegen, während dies die Nitrogruppe nicht tut (s. 411).

Dies erinnert an den verschiedenen Einfluß, den beide Gruppen ganz allgemein bei der Bildung disubstituierter Benzolderivate haben. Muß vielleicht Sauerstoff zunächst in Orthostellung zur Methylgruppe in den Kern treten, wenn diese oxydiert werden soll? In der Nitroverbindung, bei welcher die Bildung der Metaverbindung bevorzugt zu werden pflegt, liegen die Bedingungen hierfür günstiger, als bei der Aminoverbindung, in welcher die bei der Substitution bevorzugte Stellung bereits besetzt ist.

Diese Hinderung von seiten der Aminogruppe hört aber auf, wenn der Wasserstoff der Aminogruppe durch Methyl ersetzt wird.

Aus Dimethyl-p-Toluidin $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2$ entsteht p-Dimethylaminobenzoesäure[3]). Sie wird in Form derselben Glykuronsäureverbindung ausgeschieden, welche M. Jaffé nach Eingabe von Dimethylaminobenzaldehyd (s. o.) beobachtete. Ebenso wie bei jenem tritt auch eine Entmethylierung ein. Der Harn enthält nach Eingabe von Dimethyl-p-Toluidin auch die Monomethylaminobenzoesäure. Daneben erfolgt auch eine Hydroxylierung in Orthostellung zur Aminogruppe. Im Harn ließ sich nach dem Kochen mit Mineralsäuren Dimethyl-o-aminophenol nachweisen.

Auch Dimethyl-o-Toluidin wird zur entsprechenden Aminosäure oxydiert, wobei aber gleichzeitig und anscheinend überwiegend eine Oxydation am Benzolkern durch Hydroxylierung in Parastellung zur Aminogruppe erfolgt.

---

1) F. Hammerbacher, Arch. f. ges. Physiol. **33**, 101 (1884).
2) E. Baumann-Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 266 (1877).
3) H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 434 (1905).

Der Ersatz des Wasserstoffs der Aminogruppe durch ein Säureradikal ermöglicht dem Sauerstoff den Eintritt in den aromatischen Kern [1]).

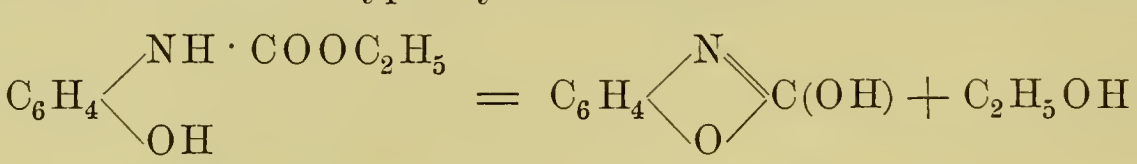
Nach Eingabe von Azetanilid enthielt der Harn des Menschen die Ätherschwefelsäure des Azet-p-Amidophenols $C_6H_4\begin{matrix}NH\,C_2H_3O\\OSO_2K\end{matrix}$; sie ließ sich aus dem Harn nach Zusatz von Kaliumäthyloxalat als Doppelsalz dieser beiden Verbindungen isolieren.

Im Organismus der Kaninchen wird die Azetylgruppe vollkommen abgespalten, der größte Teil des eingegebenen Azetanilids erscheint als p-Amidophenol, gepaart mit Schwefelsäure und Glykuronsäure im Harn, ebenso verhält sich Formanilid.

Beim Hunde tritt dagegen nur ein kleiner Teil des Sauerstoffs, unter Abspaltung der Azetylgruppe, in Parastellung ein, die Hauptmenge besetzt die Orthostellung.

Sowohl aus Formanilid $C_6H_5 \cdot NH \cdot COH$ wie aus Azetanilid $C_6H_5 \cdot NH \cdot (CO \cdot CH_3)$ entsteht ein Ortho-Azet- bezw. Formamidophenol, das sich mit Schwefelsäure bezw. Glykuronsäure paart. Nach der Paarung wird alsbald der Säureester in der Aminogruppe zur Karboxylgruppe oxydiert. Es erscheinen im Harn die Ätherschwefelsäure bezw. die Glykuronsäure der o-Oxykarbanilsäure $OH \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COOH$.

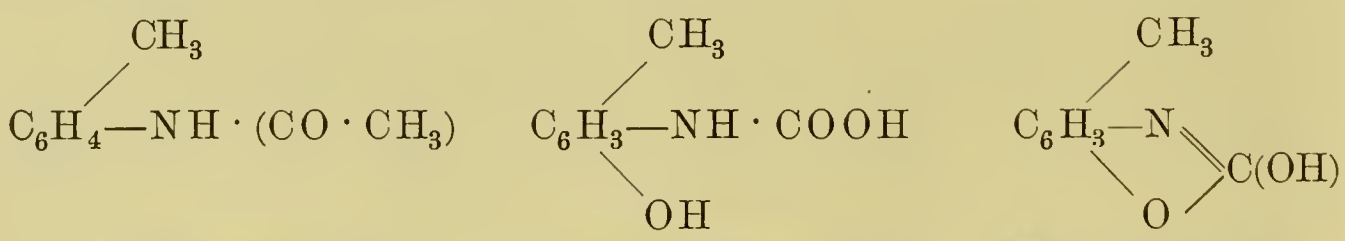
Kocht man den Harn mit Salzsäure, so werden diese Verbindungen gespalten, die Oxykarbanilsäure geht hierbei unter Austritt von Wasser in o-Oxykarbanil über, welches mit dem synthetisch durch Destillieren aus Orthooxyphenylurethan erhaltenen identisch ist.



Oxyphenylurethan — o-Oxykarbanil

Es läßt sich durch Äther aus dem mit Säuren gekochten Harn ausschütteln und scheidet sich aus dem Ätherrückstand bei Zusatz von Wasser als Kristallbrei ab.

Auch beim Orthoazettoluidid erfolgt im Körper des Hundes die entsprechende Oxydation. Aus dem mit Säuren gekochten Harn wurde das Methyl-Orthooxykarbanil erhalten.



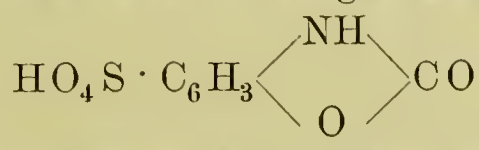
Orthoazettoluidid — o-Toluylkarbaminsäure — Methyl-o-Karbanil

Daß das Oxykarbanil in jenen Versuchen erst beim Kochen des Harns mit Säuren aus den bisber nicht isolierten gepaarten Ver-

---

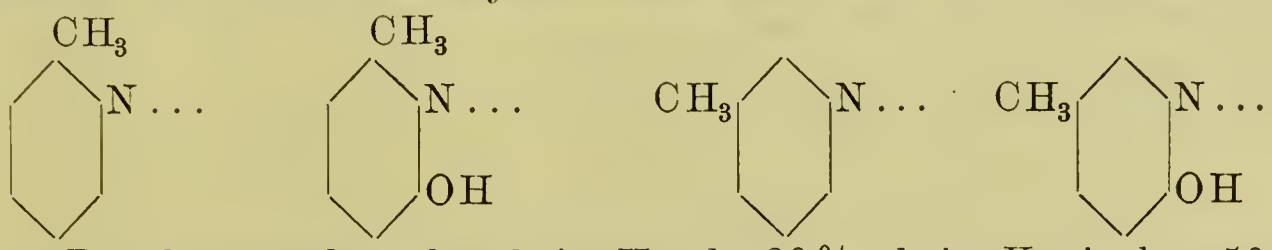
1) M. Jaffé - P. Hilbert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 295 (1888). F. K. Kleine, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 327 (1896). K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 12 (1889). F. Müller, Jahresber. f. Tierchem. **17** (1887), 88.

bindungen entstand, ergibt sich daraus, daß Oxykarbanil, wenn es fertig gebildet in den Körper eingeführt wird, weiter am Kern oxydiert und als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird[1]). Es entsteht



Dieses Verhalten beweist auch, daß die Oxydation der Anilide beim Hunde in der angegebenen Reihenfolge vor sich gegangen sein muß, nämlich erst Oxydation im Kern und Paarung, dann Oxydation der Seitenkette.

Das Metaazettoluidid erfährt im Organismus des Hundes vielleicht eine ähnliche Oxydation am Kern wie das Orthoazettoluid



Daneben werden aber beim Hunde 20 %, beim Kaninchen 50 % der eingeführten Substanz als Metaazetamidobenzoesäure ausgeschieden.

Das Parazettoluidid, das im Gegensatz zum Orthotoluidid ebenso wie das Metazettoluidid ungiftig ist, wird von Kaninchen und Hunden nahezu vollständig als p-Azetamidobenzoesäure ausgeschieden, ein Verhalten, das dem des p-Dimethyltoluidins entspricht.

Das verschiedene Verhalten der ortsisomeren Toluidide ähnelt dem verschiedenen Verhalten der Nitrotoluole. Auch im p-Nitrotoluol wird die Methylgruppe zur Karboxylgruppe, im o-Nitrotoluol nur zur Karboxylgruppe oxydiert.

Bemerkenswert ist auch der Widerstand, den das an Stickstoff gebundene Säureradikal der Oxydation entgegensetzt. Es wird auch nicht hydrolytisch abgespalten, ähnlich wie auch die Säureamide im Organismus nicht oder nur schwierig verseift werden. Es ist dieses Verhalten wohl auch in eine gewisse Beziehung zu bringen zur Bildung von Uraminosäuren beim Fleischfresser

Ar.—NH—CO—Al. NH_2—CO—Al. —NH—CO—NH_2.

Phenylglyzin $C_6H_5NHCH_2CO_2H$ führt zu keiner vermehrten Ausscheidung von Ätherschwefelsäuren, scheint also im Gegensatz zu den Aniliden nicht oxydierbar[2]) und auch Malonanilsäure $C_6H_5NHCOCH_2CO_2H$ hat nicht mehr die physiologischen Wirkungen des Azetanilids und wird unverändert durch den Harn ausgeschieden[3]), ebenso Oxanilsäure $C_6H_5NHCOCOOH$[4]).

Phenylharnstoff $C_6H_5NHCONH_2$ wird nach der Eingabe per os zerlegt in Anilin und kohlensaures Ammoniak[4]).

Über das Verhalten der als Arzneimittel in so ausgedehntem Maße angewendeten Phenetidide bei ihrem Durchgange durch den Organismus ist nur wenig bekannt.

---

[1]) O. Gressly u. M. Nencki, Monatsh. f. Chem. **11**, 253 (1890).
[2]) Jörgen Eitzen Thesen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 23 (1897).
[3]) M. Nencki u. H. Boutmy, Arch. f. experim. Path. **30**, 300 (1892).
[4]) S. Salaskin u. K. Kowalewsky, Biochem. Zeitschr. **4**, 210 (1907).

Phenazetin $(C_2H_5)O^{1} \cdot C_6H_4^{4} \cdot NH(COCH_3)$ geht nicht unverändert in den Harn über. Zum Teil soll nur die Azetylgruppe abgespalten zu werden. Der Harn schien Phenetidin zu enthalten. Außerdem enthält er die Ätherschwefelsäure und wahrscheinlich auch die Glykuronsäure des p-Azetamidophenols. Es wird also im Organismus die Äthoxygruppe hydrolytisch gespalten. Doch ist die Menge der Ätherschwefelsäuren anscheinend nur eine geringe. Nach Eingabe von 40 g Phenazetin wurden 0,75 g Ätherschwefelsäure gewonnen. Die Glykuronsäureverbindung ließ sich nicht darstellen [1]).

Über Anisidine scheint nichts bekannt zu sein.

Mit Rücksicht auf die Spaltung der Äthoxygruppe des Phenazetins sei erwähnt, daß nach Eingabe von p-Jodoanisol $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot JO_2$ die Jodogruppe reduziert und im Harn Jodphenol als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wurde [2]).

Während, wie früher erwähnt, Anisol und Phenetol selbst im Kern oxydiert werden, scheint also eine Substitution im Kern die Spaltung der Methoxy- und Äthoxygruppe zu begünstigen.

Für den Einfluß, welchen der Substituent auf die Oxydierbarkeit des aromatischen Kernes hat, bringen Beobachtungen über das Verhalten des Diphenyls und seiner Abkömmlinge einige weitere Beispiele [3]).

Diphenyl $C_6H_5—C_6H_5$ wird zu p-Oxydiphenyl oxydiert.

p-Amidodiphenyl $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5$ ist wie das Anilin giftig und der experimentellen Untersuchung nicht zugängig.

Benzidin $H_2NC_6H_4—C_6H_4NH_2$ ist nicht oxydierbar, ebensowenig wie p-Dibromdiphenyl $BrC_6H_4—C_6H_4Br$

Diphenylimid (Karbazol) $\begin{matrix} C_6H_4 \\ | \quad \rangle NH \\ C_6H_4 \end{matrix}$ wird zu Oxykarbazol.

Fluoren $\begin{matrix} C_6H_4 \\ | \quad \rangle CH_2 \\ C_6H_4 \end{matrix}$, Phenanthren $\begin{matrix} C_6H_4CH \\ | \quad \| \\ C_6H_4CH \end{matrix}$ und Phenanthrenchinon $\begin{matrix} C_6H_4CO \\ | \quad | \\ C_6H_4CO \end{matrix}$ werden nicht oxydiert.

Auch diese Beobachtungen deuten auf uns noch unbekannte sterische Verhältnisse im Aufbau der Moleküle hin, von denen der Eintritt des Sauerstoffatoms in den aromatischen Kern abhängig ist; besonders bemerkenswert ist der Einfluß des Stickstoffatoms, wie er sich z. B. im verschiedenen Verhalten des Karbazols und Fluorens zeigt.

---

[1]) Fr. Müller, Therapeut. Monatsh. **2**, 355 (1888). K. A. H. Mörner, Jahresber. f. Tierchem. **19**, 80 (1889). In bezug auf andere Abkömmlinge des Phenetidins und p-Amidophenols s. Hefftter, Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie **4**, 244.

[2]) F. Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 9.

[3]) Karl Klingenberg, Studien über Oxydat. aromat. Substz. im tier. Organismus, Inaug.-Diss. Rostock 1891.

35. Kapitel.

Organische Farbstoffe. 1. Nitrofarbstoffe. 2. Azofarbstoffe. 3. Farbstoffe der Di- und Triphenylmethangruppe. 4. Chinonimidfarbstoffe. 5. Anthrachinonfarbstoffe.

Organische Farbstoffe[1]).

Der Biologe bedient sich der organischen Farbstoffe zum Färben toter tierischer oder pflanzlicher Gewebe, wenn er mit Hilfe des Mikroskopes den feineren Bau der Organe und Zellen erforscht oder wenn er die sichtbaren Veränderungen untersucht, welche diese Zellen im Zusammenhange mit ihrer Leistung erfahren, z. B. bei der Sekretion oder Resorption, bei der Bildung des Spermas, der Entwickelung des befruchteten Eis u. a.

Die Färbung ist nicht nur ein Hilfsmittel, durch das die Unterschiede im Bau der Zellen, ihres Kerns und Protoplasmas, sichtbar werden, die im ungefärbten Präparat nicht zu erkennen sind, sie hat zugleich den Wert einer chemischen Reaktion. Denn am Ende beruht die verschiedene Färbbarkeit der Stoffe ganz allgemein auf ihrer chemischen Verschiedenheit. Wenn sich der Kern anders färbt als das Protoplasma, so ist dies unter allen Umständen ein Ausdruck ihrer verschieden chemischen Zusammensetzung. Es lassen sich aber auch in besonderen Fällen durch Anwendung bestimmter Farbstoffe Schlüsse auf die Reaktion der Zellbestandteile, auf die Fähigkeit der Oxydation und Reduktion, ja sogar der Synthese ziehen. Man kann endlich Farbstoffe benutzen als unschädliche Körper, deren Aufnahme und Verbreitung im Organismus und deren Ausscheidung sich mit dem Mikroskope verfolgen läßt.

Der Vorgang bei der histologischen Färbung ist, wie bei jeder Färbung der, daß ein Stoff von bestimmter Farbe, der Farbstoff, von den Geweben aus seiner Lösung aufgenommen, und von gewissen Gewebsbestandteilen festgehalten wird. Man verlangt auch hier, daß der Farbstoff, nachdem man das Gewebe aus dem Farbbad heraus-

1) Rudolf Nietzki, Chemie d. organ. Farbstoffe. Berlin 1906, Verlag von Julius Springer. Tabell. Übersicht der im Handel befindl. künstl. organ. Farbstoffe v. Gustav und Paul Julius. 4. Aufl. Berlin 1902. Enzyklopädie der mikroskop. Technik unter besonderer Berücksichtigung der Färbelehre. Berlin 1903.

genommen und überschüssigen Farbstoff durch Waschen entfernt hat, dauernd und unverändert in dem Gewebe bleibt.

Die Aufnahme des Farbstoffs aus dem Farbbade kann ohne weitere Vorbehandlung der Gewebe geschehen — substantive Färbung — oder es bedarf Maßnahmen, um den Farbstoff auf dem zu färbenden Objekt zu befestigen — adjektive Färbung. In letzterem Falle wird eine Substanz, die auf der Faser mit dem Farbstoff eine unlösliche Verbindung — einen Lack — bildet, dem Farbbad zugesetzt, häufiger aber zu diesem Zweck die zu färbende Faser mit ihm getränkt — Beize.

Eine viel umstrittene und meist nicht in einfacher Weise zu entscheidende Frage ist es, wie weit Färbungen rein „physikalischer“ oder „chemischer“ Natur sind.

Bekanntlich verdichten sich Gase auf der Oberfläche von festen Körpern und werden so hartnäckig von ihnen festgehalten (Adsorption). In ähnlicher Weise sollen auch feste Körper imstande sein, Farbstoffe auf ihrer Oberfläche zu fixieren. Von einer Adsorption könnte man in solchen Fällen selbstverständlich nur dann reden, wenn der Beweis geliefert ist, daß eine chemische Wirkung der betreffenden Oberfläche auf den Farbstoff ausgeschlossen ist.

Eine Färbung auf physikalischem Wege kann ferner dadurch eintreten, daß sich der Farbstoff in der Faser löst. Da wir feste Lösungen kennen, z. B. gefärbte Gläser, so ist es sehr wohl möglich, daß ein Farbstoff, auch ohne in chemische Wechselwirkung mit der Faser zu treten, in sie eindringen und, wenn der Verteilungskoeffizient zugunsten der Faser ein sehr großer ist, mehr oder weniger dauernd in ihr gelöst bleibt.

In vielen Fällen ist aber mit einer chemischen Einwirkung der Faser auf den Farbstoff zu rechnen. Der Histologe, der tierische und pflanzliche Zellen färbt, hat es zumeist mit Eiweißstoffen zu tun. Eiweißstoffe haben aber den Charakter von amphoteren Elektrolyten, in denen bald mehr der Säure-, bald mehr der Basencharakter hervortritt. Nun sind aber auch die Farbstoffe die Salze von Säuren oder Basen, die in den meist wässerigen Lösungen mehr oder weniger elektrolytisch und hydrolytisch dissoziiert sind.

Es wird also in erster Linie von den chemischen Eigenschaften der miteinander in Berührung tretenden Stoffe abhängen, ob eine Färbung eintritt oder nicht, außerdem aber von der Natur des Lösungsmittels und anderen in der Farblösung befindlichen Stoffen, besonders von Elektrolyten. Die histologische Färbung ist also ein nicht immer leicht zu übersehender Vorgang. Bei der Färbung von Zellen wird sein Verständnis auch dadurch erschwert, daß das, was uns als Struktur der Zellen entgegentritt — Teile des Zellkerns und Protoplasmas — nicht einfache chemische Individuen sind, sondern meist Gemenge kolloidaler Substanzen, die sich gegenseitig in Lösung halten. Und hierzu kommt noch, daß der Histologe fast stets gezwungen ist, vor der Färbung seine Präparate zu „fixieren“, d. h. er muß sie möglichst schnell nach dem Tode mit Reagentien behandeln, welche Veränderungen der Struktur, die sonst eintreten

würden, unmöglich machen, welche weiter den weichen Geweben einen Härtegrad erteilen, der eine Zerlegung in feinste Schnitte ermöglicht. Solche Reagentien bewirken in den Zellen chemische Veränderungen, die selbstverständlich auch in der Färbung zum Ausdruck kommen können. So verwickelt demnach die Vorgänge bei der histologischen Färbung erscheinen, so wird der Histologe, nicht nur, um die nötige Sicherheit bei der Ausführung der Färbung zu erhalten, sondern um aus seinen Färbungen weitergehende Schlüsse machen zu können, in allen Fällen wenigstens versuchen müssen, sich nach Möglichkeit über die bei jeder Färbung ablaufenden chemischen Prozesse ins Klare zu kommen. Hierzu gehört aber vor allem die Kenntnis der Farbstoffe.

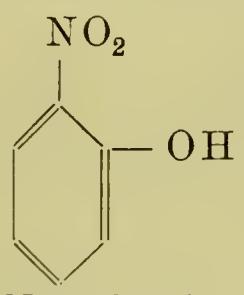
1. Nitrofarbstoffe.

Ähnlich wie die aromatischen Kohlenwasserstoffe lassen sich auch die Phenole nitrieren.

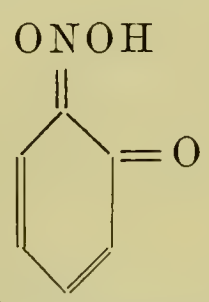
$$\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} + HO\cdot NO_2 = \underset{\text{Nitrobenzol}}{C_6H_5NO_2} + H_2O$$

$$\underset{\text{Phenol}}{C_6H_5OH} + HO\cdot NO_2 = \underset{\text{Nitrophenol}}{C_6H_4\begin{matrix}OH\\NO_2\end{matrix}} + H_2O$$

Hierbei können, wie bei den Kohlenwasserstoffen so auch bei den Phenolen, je nach den Nitrierungsbedingungen ein oder mehrere Nitrogruppen in den aromatischen Kern eintreten. Die Nitrokohlenwasserstoffe sind mehr oder weniger gelblich gefärbt, haften aber nicht an der Faser, sie sind keine Farbstoffe. Erst durch Eintritt einer Hydroxylgruppe werden sie zu solchen. Die Nitrogruppe ist eine „chromogene“ Gruppe, der Nitrokohlenwasserstoff ein „Chromogen“. Zu einem Farbstoff wird er durch die „auxochrome“ Hydroxylgruppe. Die Hydroxylgruppe verleiht gleichzeitig dem Molekül den Charakter einer Säure. Bei der Färbung wirkt der Nitrokörper vielleicht wesentlich dadurch, daß sich aus ihm die tautomere Verbindung der chinoiden Form (s. u.) bildet.



o-Nitrophenol



o-Isonitrophenol

Durch Eintritt mehrerer Nitrogruppen in den aromatischen Kern nimmt die Stärke der Säure zu.

Pikrinsäure. $1\cdot3\cdot5\cdot6$ Trinitrophenol $HOC_6H_3(NO_2)_3$, der älteste künstliche Farbstoff (1842 von Laurent dargestellt), entsteht, wenn man Phenol in der gleichen Menge Schwefelsäure auflöst, das Gemisch in Salpetersäure (spez. Ge-

wicht 1,4) einträgt und erwärmt. Kristallisiert aus Wasser oder Alkohol in hellgelben Plättchen. Schmp. 122,5. Verpufft beim raschen Erhitzen.

Löst sich bei 15° in etwa 86 Tl. Wasser mit saurer Reaktion und bitterem Geschmack, leicht in Alkohol (7 Tl in 100 Tl. Alkohol abs. bei 25°), weniger in Benzol. Giftig.

Die pikrinsauren Salze explodieren beim Erhitzen und durch Stoß sehr heftig. Das Ammoniumsalz ist leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, Natriumsalz in 12 Teilen Wasser, Kaliumsalz in 230 Tl. von 15° C.

Die Pikrinsäure bildet mit einer großen Reihe von Basen in Wasser schwer lösliche, zum Teil gut kristallisierbare Salze und ist deswegen ein wichtiges Hilfsmittel zur Abscheidung und Charakterisierung von Basen. Sie fällt aus saurer Lösung Eiweiß und wird deswegen in Verbindung mit andern Stoffen zum Fixieren der tierischen Organe benutzt.

Die Pikrinsäure färbt direkt Wolle und Seide, sowie das Protoplasma der Zellen, in der Histologie als Pikrokarmin zusammen mit dem die Kerne färbenden Karmin benutzt. Die Färbungen der Pikrinsäure sind nicht echt. In die tierischen Gewebe dringt die Pikrinsäure leicht ein, läßt sich aber auch durch Wasser und Alkohol wieder leicht daraus entfernen, ein Beispiel für eine „physikalische Färbung“ d. h. Färbung durch Lösung des Farbstoffs in der Faser.

Aurantia, Ammoniumsalz des Hexanitrodiphenylamins

$$C_6H_2(NO_2)_3 - N(NH_4) - C_6H_2(NO_2)_3$$

2. Azofarbstoffe.

Diazoverbindungen. Die Aminoverbindungen der Fettreihe tauschen, wie wir früher an verschiedenen Beispielen gesehen haben, bei Einwirkung von salpetriger Säure die Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe aus.

$$C_2H_5 \cdot NH_2 + HNO_2 = C_2H_5 \cdot OH + N_2 + H_2O$$
$$HO_2C \cdot CH_2 \cdot NH_2 + HNO_2 = HO_2C \cdot CH_2 \cdot OH + N_2 + H_2O$$

Die aromatischen Amine (Anilin, Toluidin, Xylidin usw.) lassen sich „diazotieren“, d. h. wenn man in die eisgekühlten Lösungen ihrer Salze salpetrige Säure (aus Salpetersäure spez. Gew. 1,3 und arseniger Säure entwickelt) einleitet oder die wässerigen Lösungen ihrer salz- oder schwefelsauren Salze mit einem gewissen Überschuß von Säure und Natriumnitrit versetzt, so entstehen Verbindungen, in denen zwei Stickstoffatome untereinander mit je zwei Valenzen verbunden sind und an dem einen Stickstoffatom ein aromatischer Rest haftet und an dem anderen Stickstoffatom die Hydroxylgruppe oder ein einwertiger Säurerest oder der Rest eines Aminobenzols.

$$\underset{\text{Salpetersaures Anilin}}{C_6H_5 \cdot NH_2 \cdot HNO_3} + \underset{\text{Salpetrige Säure}}{NO \cdot OH} = \underset{\text{Diazobenzolnitrat}}{C_6H_5 \cdot N = N \cdot NO_3} + 2H_2O$$

$$\underset{\text{Diazobenzol}}{C_6H_5 \cdot N = N \cdot OH} \qquad \underset{\text{Diazobenzolchlorid}}{C_6H_5 \cdot N = N \cdot Cl} \qquad \underset{\text{Diazoaminobenzol}}{C_6H_5 \cdot N = N \cdot NH \cdot C_6H_5}$$

Die Diazoverbindungen sind Basen, die nur in ihren Salzen — Chlorid, Nitrat, Sulfat — beständig sind und auch mit Platin- und Goldchlorid Doppelsalze liefern.

Die Diazoverbindungen besitzen eine große präparative Bedeutung dadurch, daß man 1. die Diazogruppe leicht gegen die Hydroxyl-, Halogen-, Nitro- und Zyangruppe austauschen, 2. die Diazokörper unter Wahrung des Komplexes R — N = N — mit anderen aromatischen Körpern zu Azokörper verkuppeln kann:

Erwärmen der Diazosulfate mit Wasser gibt Phenole

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot SO_4H + H_2O = C_6H_5OH + N_2 + H_2SO_4.$$

Erwärmt man mit Alkohol, so entsteht unter Bildung von Aldehyd der Benzolkohlenwasserstoff

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot NO_3 + C_2H_6O = C_6H_6 + N_2 + HNO_3 + C_2H_4O.$$

Nach der Sandmeyerschen Reaktion erhält man Chlorderivate, wenn man auf 1 Molekül der eisgekühlten salzsauren Aminoverbindung 1 Molekül Natriumnitrit hinzufügt, Kupferchlorür einträgt und nach einigem Stehen erwärmt

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot Cl + CuCl_2 = C_6H_5Cl + N_2 + Cu_2Cl_2.$$

Um die Diazogruppe durch Brom zu ersetzen, fällt man die Lösung eines Diazosalzes mit Kalium- oder Natriumbromid oder Kupferbromür und Bromwasser und erwärmt das Perbromid mit Alkohol

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot NO_3 + KBr + Br_2 = C_6H_5 \cdot N_2 \cdot BrBr_2 + KNO_3$$

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot BrBr_2 + C_2H_5OH = C_6H_5Br + N_2 + 2HBr + C_2H_4O.$$

Der Austausch der Diazogruppe gegen Jod erfolgt schon beim Zusammentreffen der Diazosalze mit Jodkalium oder Jodwasserstoff in der Kälte

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot NO_3 + KJ = C_6H_5J + N_2 + KNO_3.$$

Die Zyanide erhält man durch Einwirkung von Kaliumkupferzyanid auf Diazosalze

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot Cl + CNK = C_6H_5 \cdot CN + N_2 + KH.$$

Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure entstehen aus den Diazoverbindungen Hydrazine

$$C_6H_5 \cdot N_2 \cdot Cl + 2H_2 = C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2Cl.$$

In den **Azoverbindungen** sind zwei aromatische Radikale durch die Gruppe — N = N — verbunden.

Azokohlenwasserstoffe entstehen durch gemäßigte Reduktion der Nitrokörper in alkalischer Lösung.

$$\underset{\text{Nitrobenzol}}{C_6H_5 \cdot NO_2} \qquad \underset{\text{Azooxybenzol}}{C_6H_5 \cdot \overset{\overset{O}{\diagup\ \diagdown}}{N - N} \cdot C_6H_5} \qquad \underset{\text{Azobenzol}}{C_6H_5 \cdot N : N \cdot C_6H_5}$$

Sie sind ähnlich den Nitrokohlenwasserstoffen nur stark gefärbte Chromogene und werden erst durch Eintritt der „auxochromen" Amino- oder Hydroxylgruppen zu Farbstoffen.

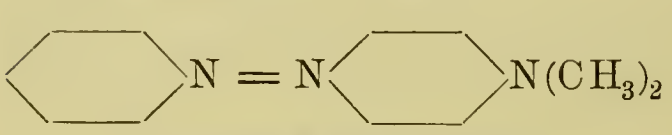
Azofarbstoffe entstehen, wenn Diazokörper bei gewöhnlicher Temperatur in alkalischer Lösung mit Phenolen, in neutraler oder saurer Lösung mit Aminen zusammentreffen.

$$\underset{\text{Diazobenzolchlorid}}{C_6H_5 \cdot N_2 \cdot Cl} + \underset{\text{Phenol}}{C_6H_5 \cdot OH} = \underset{\text{Oxyazobenzol}}{C_6H_5 \cdot N_2 \cdot C_6H_4(OH)} + HCl$$

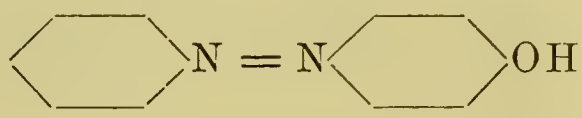
$$\underset{\text{Diazobenzolchlorid}}{C_6H_5 \cdot N_2 \cdot Cl} + \underset{\text{Dimethylanilin}}{C_6H_5 \cdot N(CH_3)_2} = \underset{\text{Dimethylaminoazobenzol}}{C_6H_5 \cdot N_2 \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2} + HCl$$

In derselben Weise, wie das Diazobenzol, reagieren die verschiedensten anderen Diazoverbindungen, wie man sie durch diazotieren der verschiedensten einfachen oder auch im Kern besonders durch Sulforeste substituierten Mono- und Diamine erhält. Jede von ihnen reagiert wieder mit den verschiedensten Aminen, sowie ein- und mehrwertigen Phenolen, deren Sulfosäuren usw., so daß eine außerordentlich große Zahl der verschiedensten Azofarbstoffe erhalten werden kann.

Hierbei gilt die Regel, daß in den meisten Fällen das zur Hydroxyl- oder Aminogruppe in Parastellung befindliche Wasserstoffatom des Amins bezw. Phenols durch den Diazorest ersetzt wird.



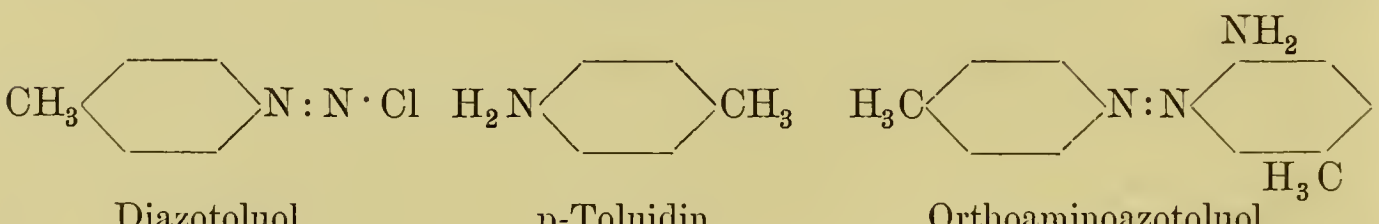
Dimethylaminoazobenzol



Azooxybenzol

Ist die Parastellung besetzt, so tritt das zur NH_2- bezw. OH-Gruppe in Orthostellung befindliche Wasserstoffatom mit Cl als HCl aus. Kondensationen in Metastellung sind bisher nicht beobachtet worden.

$$\overset{1}{C}H_3 \cdot C_6H_4 \cdot \overset{4}{N} : N \cdot Cl + \overset{4}{N}H_2 \cdot C_6H_4 \cdot \overset{1}{C}H_3 = \overset{1}{C}H_3 \cdot C_6H_4 \cdot \overset{4}{N} : \overset{1}{N} \cdot C_6H_3 \begin{matrix} NH_2\,^{2} \\ CH_3\,^{5} \end{matrix}$$



Diazotoluol p-Toluidin Orthoaminoazotoluol

Die Verkuppelung der Diazoverbindungen mit den Aminen tritt nicht in allen Fällen unmittelbar in dieser Weise ein. Besonders primäre Amine bilden zunächst Diazoamidoverbindungen, aus denen unter dem Einfluß des im Überschuß vorhandenen Amins erst durch Umlagerung die Azoverbindung entsteht.

$$\underset{\text{Diazobenzolchlorid}}{C_6H_5N : NCl} + \underset{\text{Anilin}}{NH_2C_6H_5} = \underset{\text{Diazoamidobenzol}}{C_6H_5N : N \cdot NHC_6H_5} + HCl$$

$$\underset{\text{Diazoamidobenzol}}{C_6H_5N : NHC_6H_5} + \underset{\text{Anilin}}{HC_6H_4NH_2} = \underset{\text{Amidoazobenzol}}{C_6H_5N : NC_6H_4NH_2} + \underset{\text{Anilin}}{C_6H_5 \cdot NH_2}$$

Die Aminoazoverbindungen sind gelbe bis braune Körper, die in den organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser nicht, oder nur wenig löslich sind. Die Aminogruppe verleiht ihnen den Charakter von schwachen Basen, sie bilden mit Mineralsäuren Salze. Der Wasserstoff in den Aminogruppen läßt sich durch Säure- oder Alkoholreste ersetzen. Die Aminogruppe reagiert mit Aldehyden.

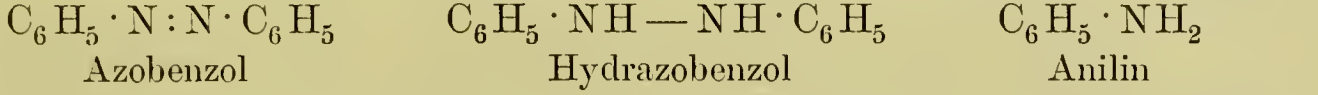
Die Para-Oxyazoverbindungen haben, ähnlich den Phenolen, den Charakter von schwachen Säuren, sie lösen sich in verdünnten,

wässerigen Alkalien leicht auf, werden aber schon durch Kohlensäure aus ihren Lösungen wieder ausgeschieden.

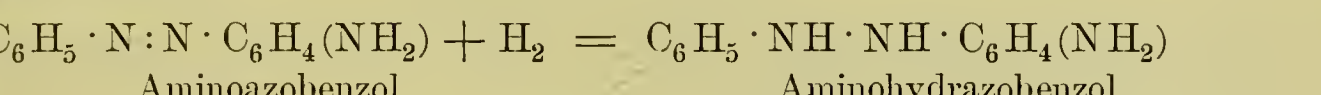
Enthält der Kern der Oxyazoverbindungen eine oder mehrere Karboxyl- oder Sulfogruppen, so nimmt die Stärke der Azidität zu und zugleich auch die Färbekraft; sie werden zu „sauren Farbstoffen“.

Ebenso wird bei den Aminoazoverbindungen durch Eintritt von Aminogruppen der basische Charakter und die Kraft der Färbungen verstärkt: „Basische Farbstoffe“. Auch in den Kern der Aminoazoverbindungen können Säurereste eintreten; im besonderen können solche basische Farbstoffe durch Eintritt des Restes der Sulfosäure löslich werden.

Wie oben erwähnt, entstehen die Azokohlenwasserstoffe durch gemäßigte Reduktion der Nitrokörper in alkalischer Lösung. Unter dem Einfluß stärkerer Reduktionsmittel zerfallen sie in Amine; als Zwischenprodukte entstehen hierbei Hydrazoverbindungen.

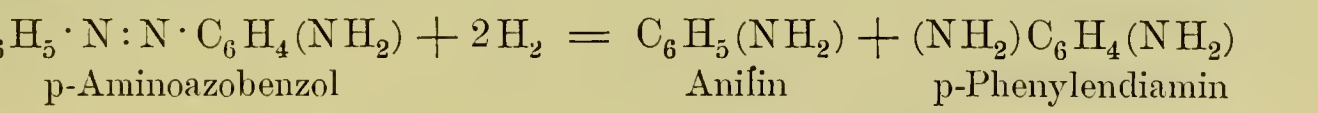


In entsprechender Weise können aus manchen Oxy- und Aminoazoverbindungen durch vorsichtige Reduktion Hydrazoverbindungen erhalten werden.

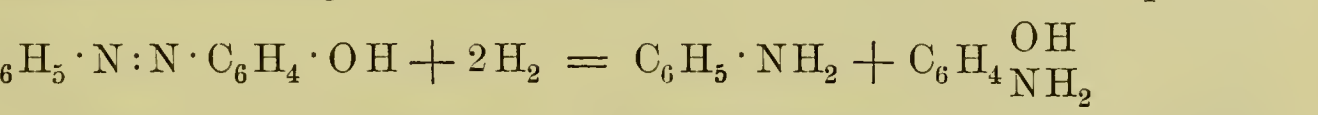


Die Hydrazoverbindungen sind farblos: „Leukoverbindungen“. Schon durch den Sauerstoff der Luft gehen sie wieder in die Farbstoffe über.

Durch energische Reduktion (Zinn- und Salzsäure) zerfallen die Aminoazokörper in Amine,

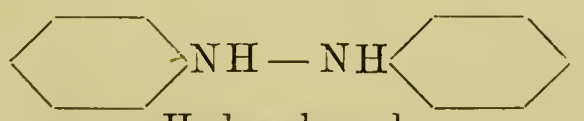


die Oxyazoverbindungen in ein primäres Amin und ein Aminophenol.

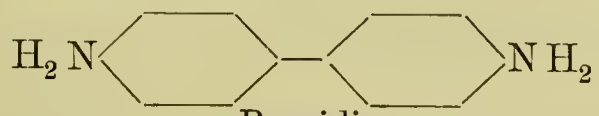


Aus den so entstehenden Zerfallsprodukten kann in vielen Fällen die Struktur des Azofarbstoffes ermittelt werden.

Von besonderem Interesse ist die Umlagerung, welche Hydrazokörper unter dem Einfluß starker Säuren schon in der Kälte erfahren. Es entstehen die stellungsisomeren „Diphenylbasen“, aus dem Hydrazobenzol Benzidin und Diphenylin, vorwiegend ersteres.



Hydrazobenzol



Benzidin

Diphenylin

Diese „Benzidin-Umlagerung“ kann selbstverständlich nicht stattfinden, wenn von den Wasserstoffen, die sich in Parastellung zur Hydrazogruppe befinden, das eine oder beide besetzt sind. In manchen Fällen, wenn eine der Parastellungen frei ist, kann eine „Ortho- oder Parasemidinumlagerung“ stattfinden.

$$\begin{array}{l} NH\cdot C_6H_4\cdot NH\cdot CO\cdot CH_3 \\ | \\ NH\cdot C_6H_4\cdot H \end{array} \qquad \begin{array}{l} NH\cdot C_6H_4\cdot NH\cdot CO\cdot CH_3 \\ | \\ C_6H_4\cdot NH_2 \end{array}$$

Es entstehen Derivate des Ortho- oder Para-Diphenylamins. Die praktische Bedeutung dieser Umlagerung besteht darin, daß das Benzidin und seine Homologen sich diazotieren lassen und die hierbei entstehenden Disazoverbindungen sich in ähnlicher Weise, wie die Diazoverbindungen mit aromatischen Alkoholen und Aminen kuppeln. Es entstehen die Dis-(Tetr)azofarbstoffe, welche die sehr wertvolle Eigenschaft besitzen, ungebeizte Baumwolle zu färben.

Von der großen Zahl der Azofarbstoffe seien als Beispiele nur einige wenige, besonders die für biologische Zwecke verwendeten Farbstoffe, aufgeführt.

Aminoazofarbstoffe.

Dimethylaminoazobenzol $C_6H_5\cdot N=N\cdot C_6H_4\cdot N(CH_3)_2$ kristallisiert aus Alkohol in goldgelben Blättchen, Schmp. 115°.

Methylorange (Helianthin B, Tropaeolin D, Orange III, Goldorange) $Na\,O_3\overset{4}{S}\cdot C_6H_4\cdot \overset{1}{N}=\overset{1}{N}\cdot C_6H_4\cdot \overset{4}{N}(CH_3)_2$. Natriumsalz der Dimethylaminoazobenzolsulfosäure, aus Sulfanilsäure und Dimethylanilin, kristalliert aus Wasser in goldglänzenden Blättchen. Dient als Indikator beim Titrieren von starken Säuren mit starken Alkalien oder von Salzen schwacher Säuren mit starken Säuren. Die verdünnten Lösungen des Farbstoffs sind gelb und werden durch starke Säuren nelkenrot.

Tropaeolin O O (Orange IV, Säuregelb D)

$$Na\,O_3S\cdot C_6H_4\cdot N=N\cdot C_6H_4\cdot NH\cdot C_6H_5$$

Natriumsalz des Sulfanilsäureazodiphenylamins, aus Sulfanilsäure und Diphenylamin. Orangegelbe Blättchen oder Pulver, löst sich in Wasser mit orangegelber Farbe, bei Zusatz von starken Säuren violett. Hierbei bildet sich ein Anhydrid zwischen Sulfo- und Aminogruppe, in dessen Farbe sich auch bei Anwendung des Salzes die betreffenden Stoffe färben. — Indikator auf starke Säuren (Salzsäure des Magensaftes).

Bismarckbraun (Vesuvin, Phenylenbraun), aus m-Phenylendiamin und salpetriger Säure, ist ein Gemisch des salzsauren Salzes von Triamidoazobenzol

$$N\overset{1}{H}_2\cdot C_6H_4\cdot \overset{3}{N}=\overset{4}{N}\cdot C_6H_3(\overset{1}{N}\overset{3}{H}_2)_2\cdot 2\,HCl$$

und dem Disazokörper

$$C_6H_4\begin{array}{l}<N=N-C_6H_3(NH_2)_2\\ \ \ N=N-C_6H_3(NH_2)_2\end{array}$$

braunes Pulver, in Wasser, Akohol, Äther leicht löslich, färbt Wolle und Seide ohne Beize. Sehr guter Kernfarbstoff, färbt auch Schleim, Knorpel, Bakterien u. a.

Ein anderes Bismarckbraun (Vesuvin B) wird aus m-Toluylendiamin erhalten.

Oxyazofarbstoffe.

Orange II (Säureorange G, Goldorange, Tropaeolin OOO Nr. 2).

$$NaSO_3 \cdot C_6H_4 - \overset{4}{N} = \overset{1}{N} - C_{10}H_6(O\overset{2}{H})$$

aus p-Diazobenzolsulfosäure und β-Naphtol.

Orange G. $C_6H_5 - N = N - C_{10}H_4 \begin{cases} (SO_3H)_2 \\ OH \end{cases}$

aus β-Naphtoldisulfosäure und Diazobenzol. Gelbrotes in Wasser leicht (ca. 8%), in Alkohol schwer lösliches Pulver.

Färbt Wolle und Seide in saurem Bade orange, ziemlich lichtecht, gegen Säuren und Alkalien nicht empfindlich. Wichtiger Protoplasmafarbstoff, man färbt aus dünner wässeriger oder schwach alkoholischer Lösung.

Disazo-(Tetrazo-)Farbstoffe.

Die Disazofarbstoffe enthalten die Azogruppe mehr als einmal in ihrem Molekül.

Man unterscheidet:

1. Primäre Disazokörper. Die auxochrome OH- oder NH_2-Gruppe befindet sich im Kerne, der mit den beiden Azogruppe verbunden ist z. B.

$$C_6H_5 \cdot N : N \cdot C_6H_3(OH)N : N \cdot C_6H_5$$

aus Diazobenzolnitrat und Oxyazobenzol.

2. Sekundäre Disazokörper. Am Kerne haften nur die beiden Azogruppen.

α) unsymmetrisch: die OH- oder NH_2-Gruppe befindet sich nur in einem der beiden aromatischen Kerne.

Sudan III (Agfa) $C_6H_4 \begin{cases} \overset{1}{N} = N \cdot C_6H_5 \\ \overset{4}{N} = \overset{1}{N} \cdot C_{10}H_6(O\overset{2}{H}) \end{cases}$

aus Amidoazobenzol und β-Naphtol. Braunes Pulver, in Wasser, Alkalien, Säuren unlöslich, in Alkohol und Fetten mit roter Farbe löslich, kristallisiert aus Eisessig in braunen, bei 195° schmelzenden Blättchen.

Fettponceau $(\overset{2}{C}H_3)C_6H_3 \begin{cases} \overset{1}{N} = \overset{1}{N} \cdot C_6H_4(\overset{2}{C}H_3) \\ \overset{4}{N} = \overset{1}{N} \cdot C_{10}H_6(O\overset{2}{H}) \end{cases}$

aus Aminoazotoluol und β-Naphtol.

Dunkelrotbraunes Pulver, in Wasser unlöslich, in Alkohol mit roter Farbe schwer löslich.

Biebricher Scharlach $NaO_3S \cdot C_6H_3 \begin{cases} \overset{1}{N} = \overset{4}{N} \cdot C_6H_4 \cdot SO_3Na \\ \overset{4}{N} = \overset{1}{N} \cdot C_{10}H_6(O\overset{2}{H}) \end{cases}$

aus Aminoazobenzoldisulfosäure und β-Naphtol.

Rotbraunes Pulver, in Wasser und auch in Alkohol löslich, gibt mit Alaun einen unlöslichen Niederschlag. Dient zur Herstellung von Lackfarben.

β) symmetrisch: beide aromatische, mit der einen Azogruppe verbundenen Kerne enthalten OH- oder NH_2-Gruppen (Benzidinfarbstoffe).

Kongorot

$$\begin{array}{l} C_6H_4 \cdot N = N \cdot C_{10}H_5 \begin{cases} SO_3H \\ NH_2 \end{cases} \\ \quad | \\ C_6H_4 \cdot N = N \cdot C_{10}H_5 \begin{cases} SO_3H \\ \overset{5}{N}H_2 \end{cases} \end{array}$$

Natriumsalz der Tetrazodinaphtylamindisulfosäure

aus Benzidin und Naphtionsäure.

Rotbraues Pulver, in Wasser leicht löslich. Die wässrige Lösung gibt mit verdünnten Mineralsäuren einen blauen, mit Natronlauge rotbraunen Niederschlag. Indikator für Titrierung. Färbt Baumwolle und Wolle direkt rot, in der Farbe seiner Salze.

P. Ehrlichs Diazoreaktion[1]).

Die Leichtigkeit, mit welcher die Azoverbindungen in wässeriger Lösung, besonders mit aromatischen Aminen und Phenolen reagieren, veranlaßte P. Ehrlich, den Harn von Gesunden und Kranken mit Diazobenzolsulfosäure zu prüfen. Er benutzte als Reagens eine Lösung von Sulfanilsäure $H_2N^{1} \cdot C_6H_4^{4} \cdot SO_3H$ in verdünnter Salpetersäure, die mit einer sehr verdünnten Lösung von Natriumnitrit gemischt wurde. Im normalen Harn tritt mit diesem Reagens keine auffällige Veränderung ein, nach einiger Zeit vergilbt die gesamte Flüssigkeit. Gibt man jetzt Ammoniak oder Kalilauge hinzu, so wird die Farbe des normalen Harns und die seines Schaumes beim Schütteln gelb, manchmal orange. Der Phosphatniederschlag, der sich infolge der Alkalisierung bildet, ist ungefärbt. Bei Tuberkulose, Masern, Typhus, Scharlach färbt sich der Harn und besonders sein Schaum beim Schütteln nach Zusatz des Ammoniaks, wenn auch nicht in allen Fällen kirsch- oder himbeerfarben, oft ausgesprochen blaurot. Läßt man den Harn ruhig stehen, so bildet sich am Boden des Reagensglases über den Phosphaten eine grüne, grünschwarze oder rotviolette Schicht.

Welche Stoffe diese Reaktion bedingen, ist bisher noch nicht festgestellt[2]) (s. S. 532). Es sind aber nicht bloß aromatische Substanzen, welche diese Reaktion geben. Auch Traubenzucker, Azetaldehyd, Eiweißkörper, Peptone, Bilirubin, Purine u. a. reagieren mit Diazobenzolsulfosäure. Zum Teil zeigen die hierbei entstehenden, gefärbten Lösungen ein charakteristisches Verhalten im Spektralapparat[3]).

Mit Diazobenzolsulfosäure reagieren ferner Azeton, Azetessigsäure, sowie die aromatischen Aldehyde[4]), Bei der Prüfung auf letztere Substanzen löst man Diazobenzolsulfosäure in etwa 60 Teilen kaltem Wasser und wenig Natronlauge, fügt die mit verdünntem Alkali gemischte Substanz und einige Körnchen Natriumamalgam hinzu und läßt ruhig stehen.

Bei Anwesenheit eines Aldehyds zeigt sich eine rotviolette, dem reinen Fuchsin ähnliche Farbe. Azeton und Azetessigsäure liefern eine dunkelrote Färbung, ohne den charakteristischen, violetten Ton; ebenso Phenol, Brenzkatechin, Resorzin, wenn man durch Zusatz von überschüssigem Alkali die Entstehung der Azofarbstoffe verhindert.

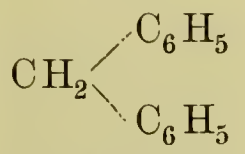
---

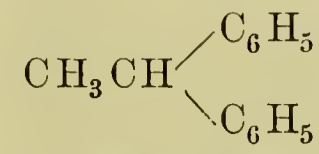
1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **5**.
2) P. Clemens, Jahresber. f. Tierchem. **34**, (1904) 926.
3) Petri, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 291 (1884). P. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. **4**, 721 (1883). Pröscher, Centralbl. f. inn. Med. **22**, 169 (1901). Viktor Arnold, Jahresber. f. Tierchem. **29**, (1899) 321.
4) F. Penzoldt und E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 657 (1883).

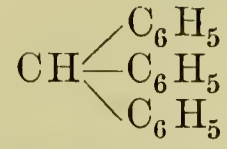
Statt der Sulfanilsäure läßt sich mit Vorteil auch Paramidoazetophenon $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot COCH_3$ anwenden (0,5 g in 1000 ccm Wasser und 50 ccm konzentrierter Salzsäure) [1]).

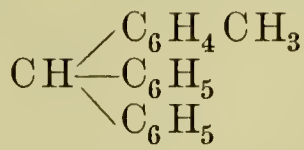
3. Farbstoffe der Di- und Triphenylmethangruppe.

Die Farbstoffe der Di- und Triphenylmethangruppe leiten sich von Kohlenwasserstoffen ab, in denen mehrere Benzolkerne durch ein Kohlenstoffatom verknüpft sind.


Diphenylmethan


Diphenyläthan


Triphenylmethan


Diphenyltolylmethan

Diese Kohlenwasserstoffe werden erhalten

1. durch Kondensation von Kohlenwasserstoffen und Haloidverbindung unter Vermittelung von Aluminiumchlorid (s. S. 383).

$$\underset{\text{Benzylchlorid}}{C_6H_5CH_2Cl} + \underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} = \underset{\text{Diphenylmethan}}{C_6H_5CH_2C_6H_5} + HCl$$

$$\underset{\text{Benzalchlorid}}{C_6H_5CHCl_2} + 2\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} = \underset{\text{Triphenylmethan}}{C_6H_5CH(C_6H_5)_2} + 2HCl$$

$$\underset{\text{Chloroform}}{CHCl_3} + 3\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} = \underset{\text{Triphenylmethan}}{CH(C_6H_5)_3} + 3HCl$$

2. durch Kondensation von Kohlenwasserstoffen mit Aldehyden vermittelst konzentrierter Schwefelsäure.

$$\underset{\text{Aldehyd}}{CH_3CHO} + 2\underset{\text{Benzol}}{C_6H_6} = \underset{\text{Diphenyläthan}}{CH_3CH \cdot (C_6H_5)_2} + H_2O$$

Führt man diese Reaktionen anstatt mit den Kohlenwasserstoffen mit Phenolen und aromatischen Aminen oder deren Sulfosalzen aus, so erhält man die Leukoverbindungen der Di- bezw. Triphenylmethanfarbstoffe, aus denen man durch Oxydation die Farbstoffe selbst gewinnt.

$$\underset{\text{Benzylchlorid}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot Cl} + \underset{\text{Phenol}}{C_6H_5(OH)} = \underset{\text{Oxydiphenylmethan}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4(OH)}$$

$$\underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5 \cdot CHO} + \underset{\text{Dimethylanilin}}{2C_6H_5 \cdot N(CH_3)_2} = \underset{\text{Leukomalachitgrün}}{C_6H_5 \cdot CH[C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2]_2} + H_2O$$

Ähnlich den Aldehyden lassen sich auch aromatische im Kern amidierte Ketone mit Dimethylanilin kondensieren.

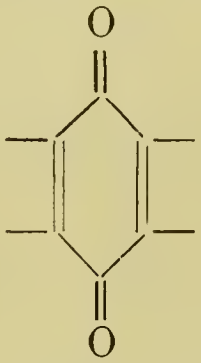
$$\underset{\text{Tetramethylamidobenzophenon}}{CO[C_6H_4N(CH_3)_2]_2} + \underset{\text{Dimethylanilin}}{C_6H_5N(CH_3)_2} = \underset{\text{Karbinolbase des Hexamethylpararosanilins}}{C(OH) \cdot [C_6H_4N(CH_3)_2]_3}$$

[1]) P. Clemens, Med. Klinik 1905, S. 104.

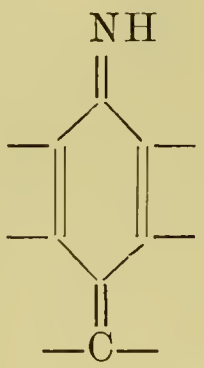
Triphenylmethanfarbstoffe selbst entstehen bei der Oxydation von primären, sekundären oder tertiären Monaminen, welche Methylgruppen am Kohlenstoff oder Stickstoff enthalten (s. Fuchsin).

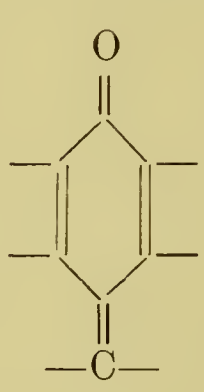
Farbstoffe der Diphenylmethanreihe sind die Auramine und Pyronine, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Die Farbstoffe der Triphenylmethanreihe zerfallen in die Gruppe der Rosaniline, der Rosolsäuren und Phtaleine. Die „Chromophore", durch welche sie ihren Farbstoffcharakter erhalten, entsprechen in ihrer Struktur dem Chinon.



Chinon

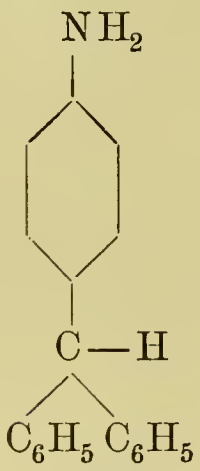




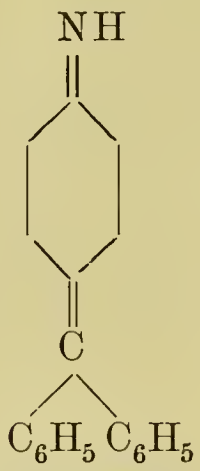
Chromophor der Rosaniline Rosolsäuren

a) Rosaniline.

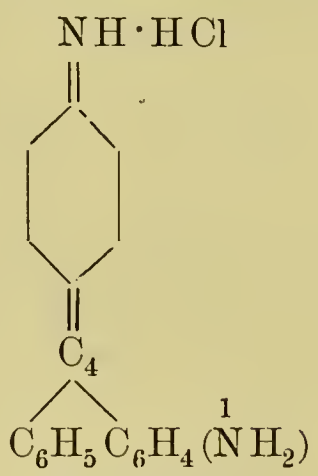
Das Chromogen der Rosaniline ist das Fuchsonimin, das sich als Oxydationsprodukt des p-Aminotriphenylmethans betrachten läßt. Die Rosaniline entstehen durch Eintritt von „auxochromen" Aminogruppen in die nicht chinoiden Benzolkerne.



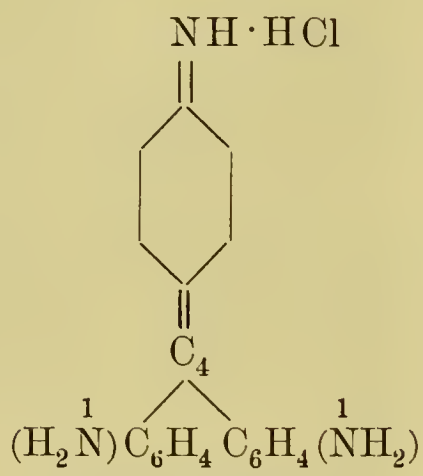
p-Amino-triphenylmethan



Fuchsonimin

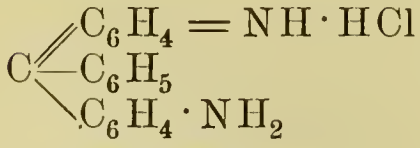


Monoamino-fuchsonimin

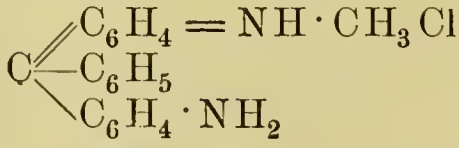


Diaminofuchsonimin

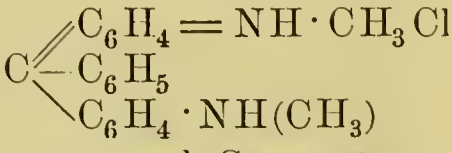
Der Wasserstoff der Aminogruppen kann durch Methyl etc. ersetzt werden. Mit der Zahl der Amino- und Methylgruppen, die in das Fuchsonimin eintreten, ändert sich die Farbe in charakteristischer Weise, wie durch die folgenden Formeln angedeutet werden mag.



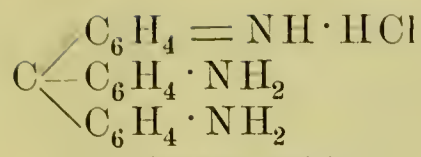
rotviolett (Döbners Violett)



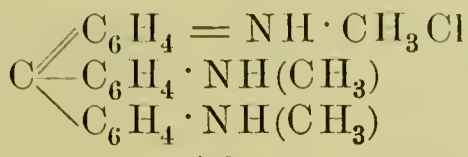
blaugrün



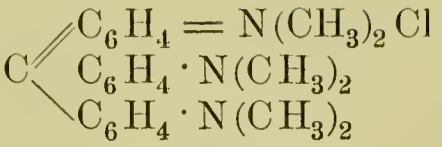
grün s. auch Säuregrün und Malachitgrün



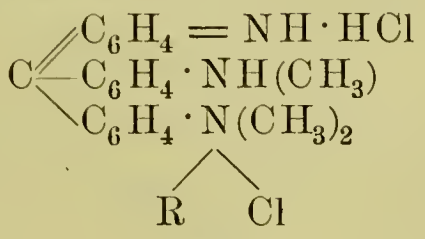
rot (Pararosanilin)



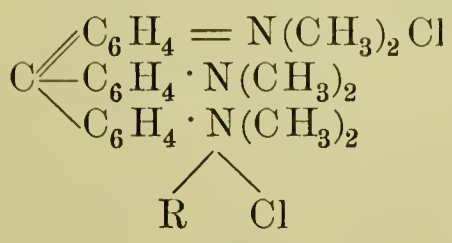
violett



violett

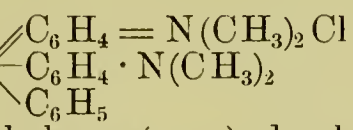


grün

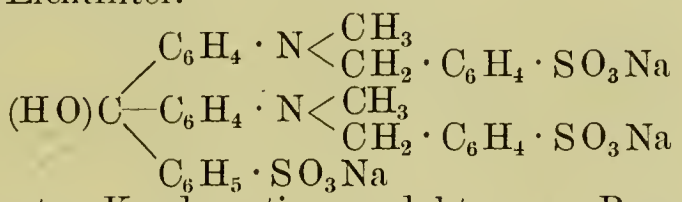


grün

1. Abkömmlinge des Monoaminofuchsonimins.

Malachitgrün 

entsteht aus seiner Leukobase (s. o.) durch Oxydation mit Bleisuperoxyd; im Handel als Zinkdoppelsalz, Oxalat oder Pikrat. Metallisch grünglänzende Blättchen (Oxalat) oder messinggelbe, prismatische Kristalle (Zinksalz), in Wasser, Alkohol oder Amylalkohol mit blaugrüner Farbe löslich, benutzt als Indikator im Gemisch mit Lackmoid, sowie als Lichtfilter.

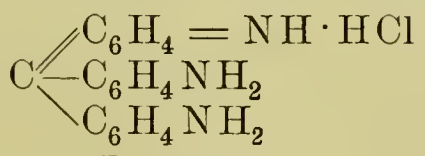
Säuregrün (Lichtgrün S F) bläulich 

entsteht durch Oxydation des sulfurierten Kondensationsproduktes aus Benzaldehyd und Methylbenzylanilin, Braunschwarzes Pulver, in Wasser und Alkohol löslich: empfindlich gegen verdünntes Alkali, nicht aber gegen verdünnte Säuren. Vorzüglicher Protoplasmafarbstoff.

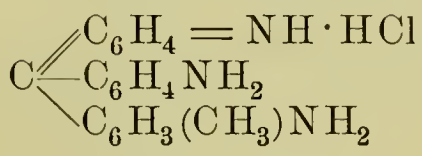
Die entsprechende Äthylverbindung ist das Lichtgrün SF, gelblich.

2. Abkömmlinge des Diaminofuchsonimins und seiner Homologen.

Das Chlorhydrat des Diaminofuchsonimins ist das Pararosanilin, und das des Diaminomethylfuchsonimins ist das Rosanilin.

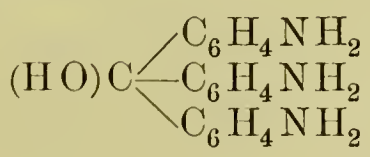


Pararosanilin



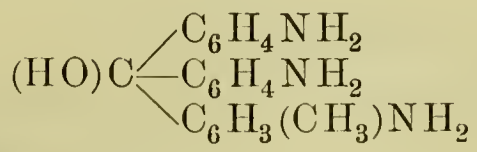
Rosanilin

Diese einsäurigen Salze sind rot gefärbt. Durch Zusatz von mehr Salzsäure entstehen farblose dreisäurige Salze, die schon durch Wasser zerlegt werden. Zerlegt man die Salze mit Alkalien, so bilden sich unter Umlagerung die Karbinolbasen. Es sind schwache Basen, die als solche farblos sind.



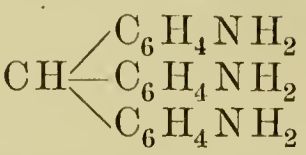
Pararosanilins

Karbinolbase des

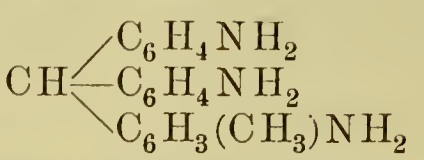


Rosanilins

Die Karbinolbasen lassen sich zu Leukobasen reduzieren.



Triamidotriphenylmethan
(Paraleukanilin)



Triamidotolyldiphenylmethan
(Leukanilin)

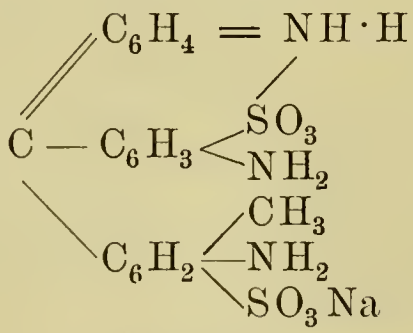
Mit schwefliger Säure oder Alkalibisulfit bilden Rosanilin und Pararosanilin leicht zersetzliche farblose Verbindungen, aus denen bei Einwirkung von Aldehyden eigentümliche violette Farbstoffe entstehen (Reaktion auf Aldehyde)[1]).

Gemische der essigsauren und salzsauren oder schwefelsauren Salze des Pararosanilins und Rosanilins bilden das Fuchsin.

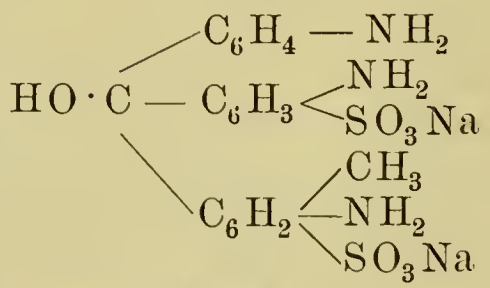
Fuchsin (Rubin) wird erhalten durch Oxydation eines Gemisches von Anilin, Ortho- und Paratoluidin mittelst Arsensäure oder Nitrobenzol bei Gegenwart von Eisenchlorür, das als Sauerstoffüberträger wirkt. Das nach dem ersteren Verfahren hergestellte Fuchsin kann arsenhaltig sein.

Das Chlorhydrat bildet kantharidenglänzende Kristalle, das Sulfat ein feines, grünglänzendes Kristallpulver, das Azetat unregelmäßige, grünglänzende Stücke. Es ist in Wasser, Alkohol, auch Amylalkohol löslich. In Wasser von 15° lösen sich etwa 3 %. Die wässerige Lösung färbt sich durch Salzsäure gelb, durch Zusatz von Natronlauge wird sie unter Abscheidung der Karbinolbase (s. o.) farblos. Das Rubin ist ein „basischer Farbstoff“ und dient zum Färben von Zellkernen, „fuchsinophilen“ Granulationen und Bakterien.

Säurefuchsin (Fuchsin S., Rubin S., Magenta) besteht aus den sauren Natrium- oder Ammoniumsalzen der Rosanilin- und Pararosanilindisulfosäure. Die Sulfosäuren entstehen beim Erhitzen von Rosanilin und Pararosanilin mit starker rauchender Schwefelsäure auf 120°. Das Säurefuchsin bildet metallisch grünglänzende Körner oder Pulver. Es ist in Wasser leicht löslich, in Alkohol als neutrales Salz fast unlöslich, nicht lichtecht. Die neutralen Salze sind farblos, die sauren enthalten durch innere Salzbildung die farbige chinoide Verbindung. Durch Reduktion entsteht die Leukoverbindung, welche leicht wieder zum Farbstoff oxydiert werden kann.



Säurefuchsin
rot in saurer Lösung



Säurefuchsin
farblos in alkalischer Lösung

Die neutralen Salze des Säurefuchsins entstehen aus den sauren Salzen schon durch schwache Alkalien, selbst kohlensaures Natrium,

[1]) Viktor Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 2343.

und werden durch schwache Säuren, selbst Kohlensäure, zurückgebildet. Hiervon hat man in der Physiologie wiederholt Gebrauch gemacht. Spritzt man z. B. einem Frosch Säurefuchsin unter die Haut, so wird es in Blut und Lymphe mehr oder weniger entfärbt. Der Körper des Frosches erscheint blaßrosa. Reizt man nun einen Muskel vom Nerven aus mit Induktionsströmen, so färbt sich dieser nach einiger Zeit intensiv rot, als Zeichen für die Säurebildung, die mit der Muskeltätigkeit verbunden ist (s. S. 237)[1]). Ein anderes Beispiel: Wenn man in eine Aktinie Säurefuchsin einspritzt, so bleiben die Nesselkapseln bezw. Nesselfäden farblos; ihre Reizwirkung beruht also nicht auf der Anwesenheit einer Säure (F. Röhmann).

Beim Färben mit Fuchsin erscheint das Objekt rot, auch wenn man die farblose Lösung der Rosanilinbase oder der sulfosauren Salze benutzt. Bei Anwendung des basischen Fuchsins (Rubins) tritt durch eine saure Gruppe des zu färbenden Objektes Salzbildung ein, z. B. beim Färben des Zellkernes oder beim Färben von Bakterien. Bei Anwendung von Säurefuchsin reagiert eine basische Gruppe des Objektes mit der freien Sulfosäure, z. B. bei der Färbung des Protoplasmas, des Bindegewebes, der Markscheiden etc. Die Färbung mit Fuchsin ist also ein überwiegend chemischer Vorgang.

Kristallviolett $C_{25}H_{30}N_3Cl + 8H_2O$ Chlorhydrat des Hexamethylpararosanilins, bronzeglänzende (wasserfrei kantharidenglänzende) Kristalle, in Wasser mit violetter Farbe löslich, auf Zusatz von Salzsäure erst blau, dann grün, schließlich gelb.

Methylviolett. Chlorzinkdoppelsalz eines Gemisches von Tetra-, Penta- und Hexamethylpararosanilin. Grünlich glänzendes Pulver oder Kristalle, in Wasser, Alkohol, Amylalkohol und Chloroform mit violetter Farbe löslich, auf Zusatz verdünnter Salzsäure blau.

Methylgrün (Lichtgrün)

$$C_{26}H_{33}N_3Cl_2 + ZnCl_2. \quad C\begin{cases} C_6H_4 = N(CH_3)\cdot CH_3\cdot Cl \\ C_6H_4 - N(CH_3)_2\cdot CH_3Cl \\ C_6H_4 - N(CH_3)_2. \end{cases}$$

Durch Einwirkung von Chlormethyl auf Methylviolett in alkoholischer Lösung, welche durch allmählichen Zusatz von Natronlauge alkalisch erhalten wird. Grüne Kristalle, in Wasser zu etwa 8% löslich, in absolutem Alkohol wenig, in Amylalkohol und Chloroform fast unlöslich. Besonders guter Kernfarbstoff. Das Chromatin der ruhenden, mit Sublimat fixierten Kerne färbt sich bläulich, die der Mitosen rein und leuchtend grün, ebenso die Köpfe der Spermatozoen.

Anilinblau. Triphenylrosanilin $C_{20}H_{18}N_3(C_6H_5)_3O$ farblose, in Alkohol leicht lösliche Karbinolbase, wird durch Erhitzen der Karbinolbase des Rosanilins mit Anilin bei Gegenwart von Benzoesäure auf 180° erhalten. Seine Salze sind in Alkohol mit blauer Farbe löslich, in Wasser unlöslich. Das Spritblau (Gentianablau) des Handels ist ein Gemenge der Chlorhydrate, Sulfate oder Azetate des Triphenylpararosanilins und Triphenylrosanilins.

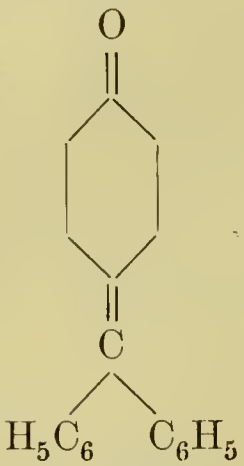
Das Anilinblau löst sich leicht in rauchender Schwefelsäure und bildet in Wasser lösliche, blaugefärbte Sulfosäuren, deren Salze farblos sind. Das Natronsalz der Monosulfosäure ist das Alkaliblau des Handels. Schon durch schwache Säuren wird das farblose Salz blau gefärbt, verhällt sich also ähnlich dem Säurefuchsin. Diesem gleicht es auch darin, daß es aus der farblosen Lösung sich mit der Farbe der sauren Verbindung auf der Wollen- oder Seidenfaser fixiert.

---

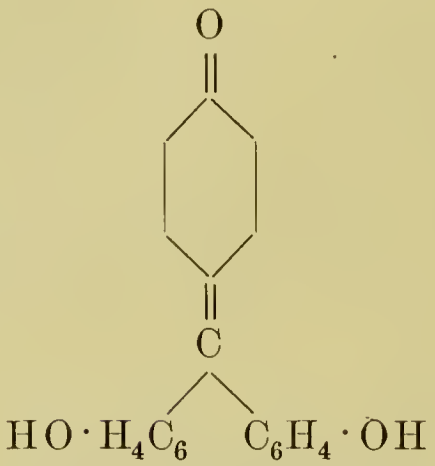
[1]) H. Dreser, Centralbl. f. Physiol. **1**, 195 (1887).

b) Rosolsäuren.

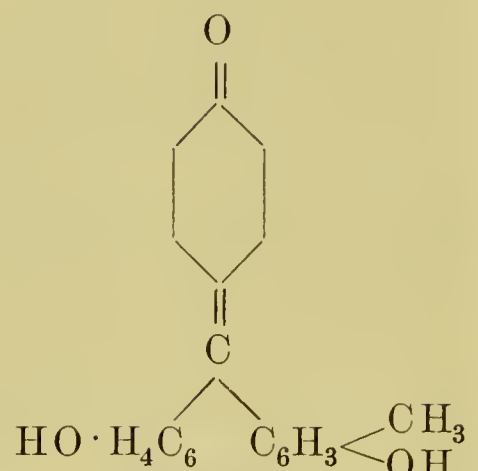
Die Rosolsäuren sind die Oxyderivate des Fuchsons bezw. Methylfuchsons.



Fuchson

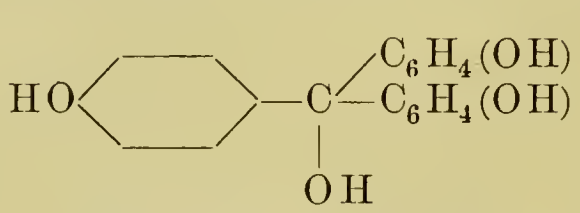


Pararosolsäure (Aurin)



Rosolsäure

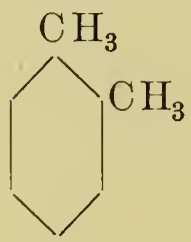
Sie besitzen sauren Charakter. In freiem Zustande sind ihre Lösungen gelb gefärbt, sie enthalten den Farbstoff vermutlich in chinoider Bindung. Die Lösungen der Salze sind violettrot und enthalten die Karbinolbase.



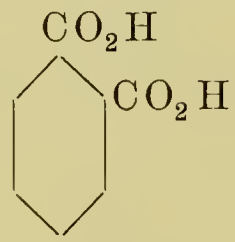
Karbinolbase des Aurins

c) Phtaleine.

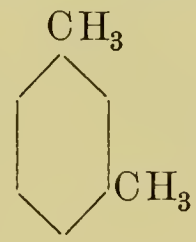
Wenn man aromatische Stoffe, die mehr als zwei aliphatische Seitenketten enthalten, mit Chromsäure oxydiert, so entstehen, wie bereits früher (S. 396) erwähnt wurde, je nach der Stellung, welche diese Reste haben, die drei verschiedenen aromatischen Dikarbonsäuren: aus den Orthoverbindungen die Phtalsäure, aus den Metaverbindungen die Isophtalsäure, aus den Paraverbindungen die Terephtalsäure.



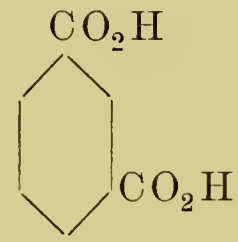
o-Xylol



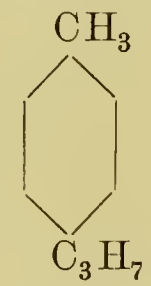
Phtalsäure



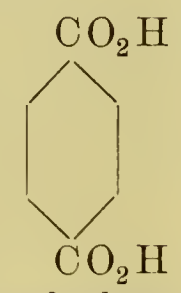
m-Xylol



Isophtalsäure

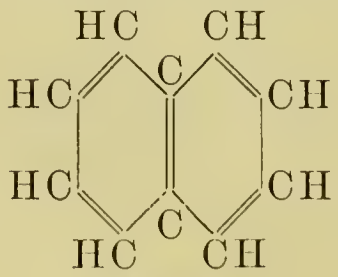


Zymol

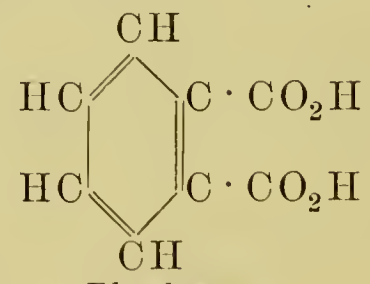


Terephtalsäure

Von diesen Säuren ist die wichtigste die Phtalsäure. Sie wird im großen aus Naphtalin durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei Gegenwart von Quecksilber dargestellt.

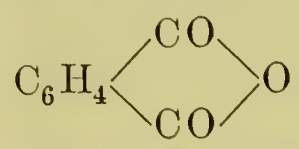


Naphtalin

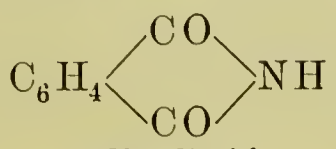


Phtalsäure

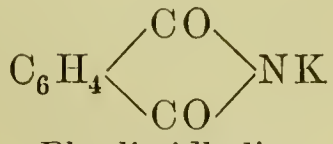
Beim Destillieren oder Erwärmen entsteht Phtalsäureanhydrid, und leitet man in dieses nach dem Schmelzen Ammoniakgeist ein, so bildet sich Phtalimid, dessen Wasserstoff in der Imidgruppe sich leicht durch Kalium ersetzen läßt.



Phtalsäureanhydrid

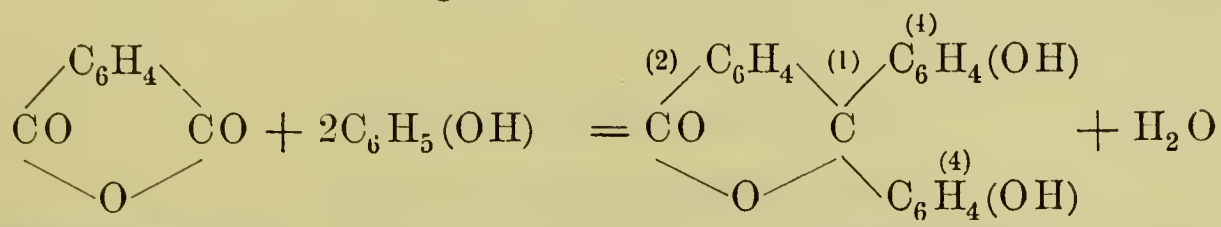


Phtalimid

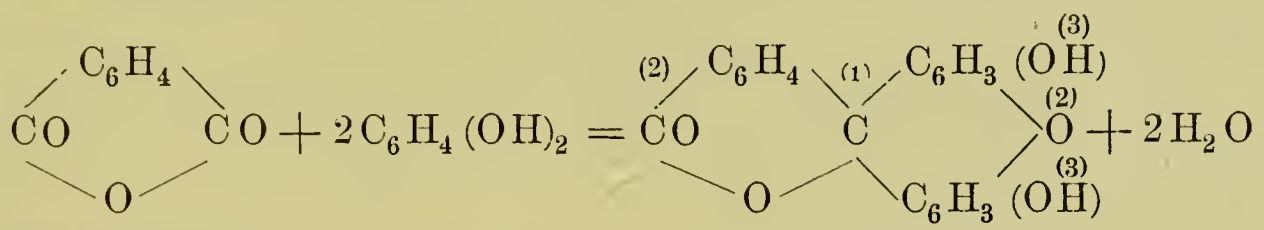


Phtalimidkalium

Phtalsäureanhydrid kondensiert sich leicht mit zwei Molekülen Phenolen zu „Phtaleinen“, indem das Sauerstoffatom der Karbonylgruppe sich mit den zwei in Parastellung zur OH-Gruppe befindlichen Wasserstoffatomen vereinigt.



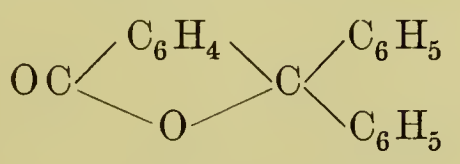
Phtalsäureanhydrid Phenol Phenolphtalein



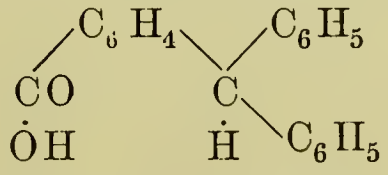
Phtalsäureanhydrid Resorzin Fluoreszein

Die so entstehenden Phtaleine sind Hydroxyde des Phtalophenons. Auch in ihnen sind, wie in den Rosanilinen und Rosolsäuren, drei aromatische Gruppen mit einem Kohlenstoffatom verbunden.

Durch Reduktion gehen die Phthaleine unter Öffnung des Laktonringes in Phtaline über, Derivate der Triphenylmethankarbonsäure.

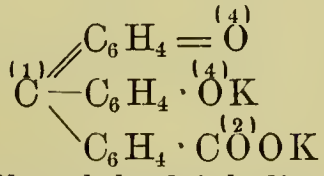


Phtalophenon



Triphenylmethankarbonsäure

Phenolphtalein $C_{20}H_{14}O_4$ löst sich wenig in Wasser, leicht in Alkohol; kristallisiert, ist es in Äther schwer, amorph, in Äther leicht löslich. Schmelzp. 250—253°. In neutraler und saurer Lösung ist es farblos, in alkalischer rot unter Bildung eines Kaliumsalzes, das vermutlich folgende Struktur hat



Phenolphtaleinkalium.

Es dient als Indikator bei der Titrierung schwacher Säuren mit starken Basen.

Fluoreszein $C_{20}H_{12}O_5 + H_2O$. In Wasser fast unlöslich, löst sich in Alkalien mit dunkelroter Farbe. Diese Lösung zeigt bei starker Verdünnung prachtvolle Fluoreszenz. Durch Säuren wird das Fluoreszein aus seinen Lösungen abgeschieden.

Eosin, Alkalisalze des Tetrabromfluoreszein, $C_{20}H_8Br_4O_5$. Kleine rote, etwas bläulich glänzende Kristalle oder bräunlich rotes Pulver, leicht löslich in Wasser und Alkohol. In konzentrierter wässeriger Lösung dunkelviolett, in verdünnter rotgelb bis rosa, starke gelbgrüne Fluoreszenz; in alkoholischer Lösung rotgelb bis rosarot, mit besonders starker Fluoreszenz.

Andere Phtaleinfarbstoffe sind Methyleosin (Eosin spirituslöslich), es ist der Methylester des Eosins, Erythrosin, Alkalisalz von Jodderivaten des Fluoreszeins, Phloxin, Alkalisalze des Brom-Chlorfluoreszeins, Rose bengale, Alkalisalze des Jod-Chlorfluoreszeins.

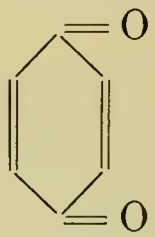
Die Eosine gehören zu den „sauren“ Farbstoffen. Sie dienen in der Histologie zur Färbung der „oxyphilen“ Gewebsbestandteile, im besonderen der eosinophilen Granulationen und Kernkörperchen mancher Zellen. Besondere Verwandtschaft hat das Eosin zum Hämoglobin der roten Blutkörperchen. Die Färbung erfolgt aus wässeriger, alkoholischer und selbst glyzeriniger Lösung.

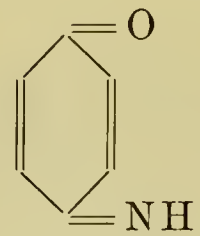
4. Chinonimidfarbstoffe.

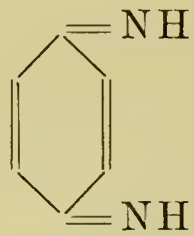
a) Indophenole und Indamine.

Im folgenden soll eine Gruppe von Farbstoffen besprochen werden, die sich als ein wichtiges Hilfsmittel bei der Erforschung der Oxydationsvorgänge im tierischen Organismus erwiesen haben.

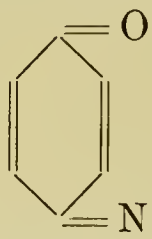
Wenn man im Chinon (S. 391) ein Sauerstoffatom durch eine Imidgruppe ersetzt, so erhält man das Chinonimid, durch Ersatz beider das Chinondiimid.

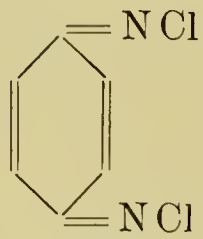

Chinon


Chinonimid

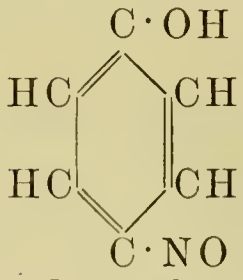

Chinondiimid

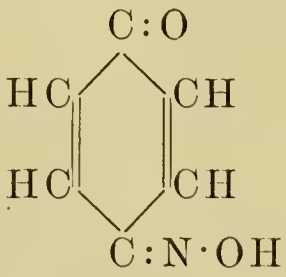
Der Wasserstoff der Imidgruppe läßt sich durch Halogen ersetzen.

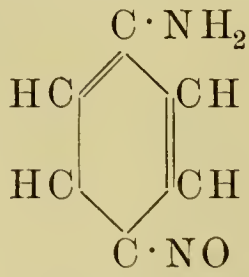

Chinonchlorimid

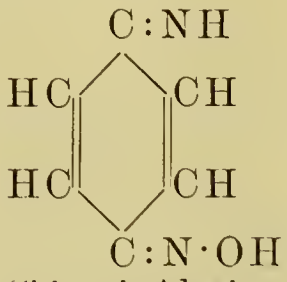

Chinondichlorimid

Als Abkömmlinge des Chinons lassen sich auch p-Nitrosophenol und Nitrosoanilin auffassen, von denen ersteres nicht nur bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Phenol, sondern auch bei der Einwirkung von salzsaurem Hydroxylamin auf Chinon entsteht.


p-Nitrosophenol


Chinonoxim


p-Nitrosoanilin

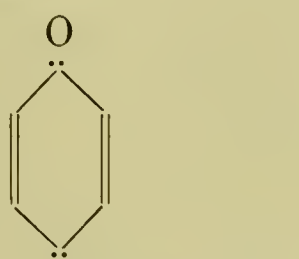

Chinonimidoxim

Die Chinonchlorimide, ebenso wie die Nitrosophenole oder Nitrosoaniline, reagieren leicht mit Phenolen und Aminobenzolen unter Bildung von blauen „Chinonimid“-Farbstoffen.

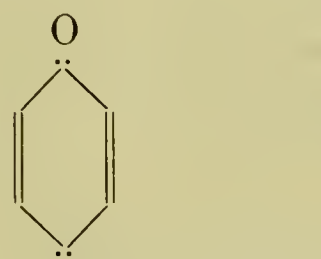
$$O:C_6H_4:NCl + C_6H_5\cdot N(CH_3)_2 = O:C_6H_4:N\cdot C_6H_4\cdot N(CH_3)_2\cdot HCl$$

$$Cl(CH_3)_2N:C_6H_4:N(OH) + C_6H_3(CH_3)(NH_2)_2 = Cl(CH_3)_2N:C_6H_4:N\cdot C_6H_2(CH_3)N(CH_3)_2 + H_2O$$

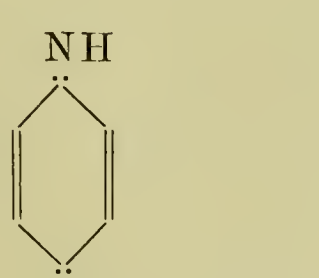
Diese Farbstoffe sind Chinonimide oder Chinondiimide, deren Wasserstoffatome durch die Radikale von Phenolen oder Aminen ersetzt sind.



Indophenol

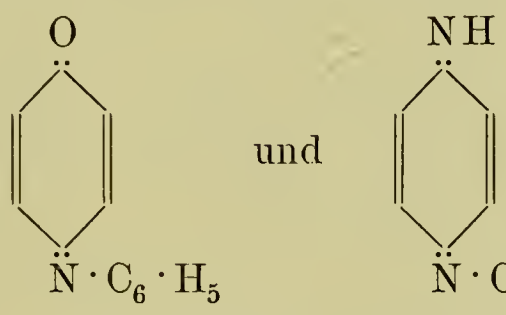


Indoanilin

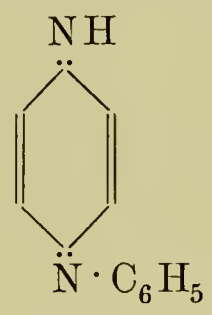


Indamin

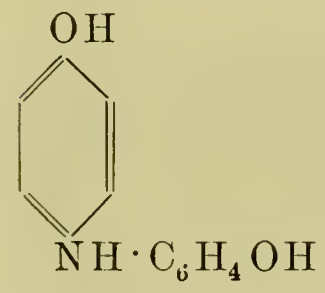
Die Chromogene dieser Farbstoffe sind die beiden Körper

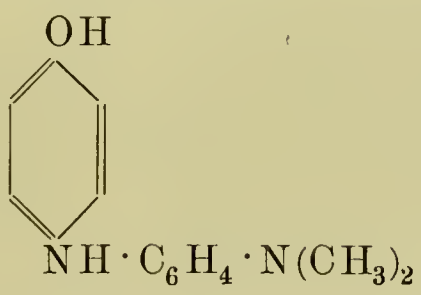


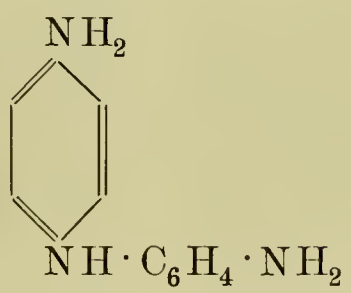
und



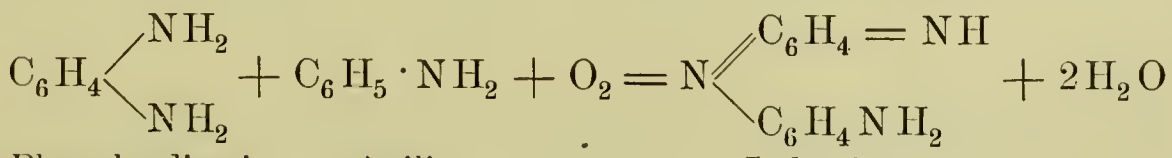
Erst durch Eintritt von Hydroxyl- oder Aminogruppen in den nicht chinoiden aromatischen Kern werden sie zu Farbstoffen. Auch sie gehen durch Reduktion der chinoiden Gruppe in ungefärbte Verbindungen – Leukokörper – über, die leicht schon durch den Sauerstoff der Luft zum Farbstoff werden. Diese Leukokörper sind Paraoxy- und Paraminodiphenylamine.



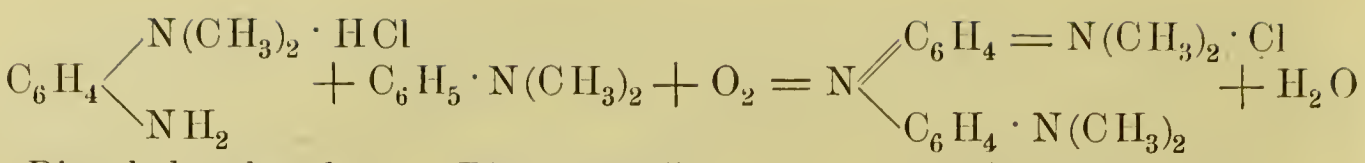




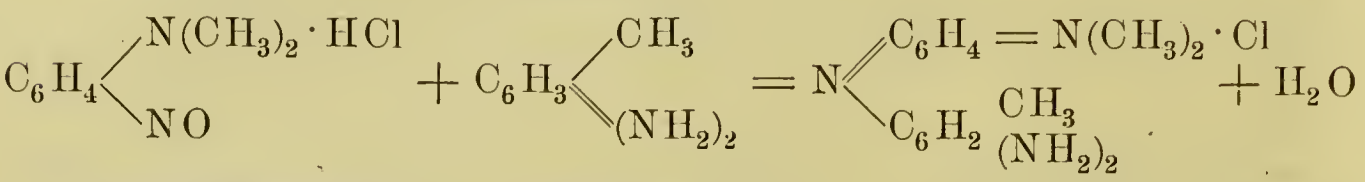
Außer in der bereits angegebenen Weise entstehen diese Farbstoffe auch durch Oxydation von Paradiaminen und Phenolen.



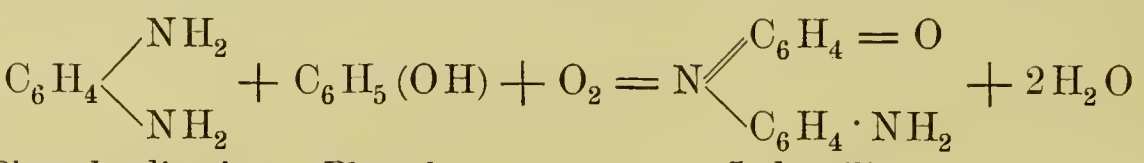
p-Phenylendiamin Anilin Indamin



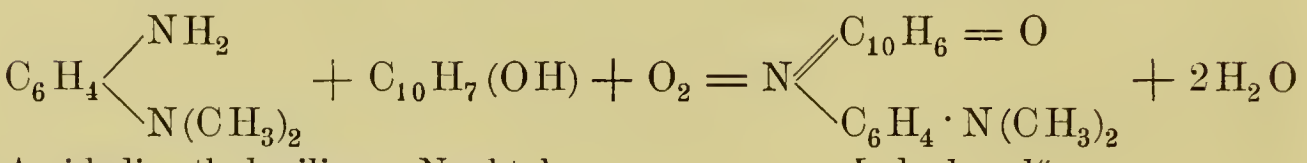
Dimethyl-p-phenylendiamin — Dimethylanilinchlorhydrat — Bindschedlers Grün



p-Nitrosodimethylanilin — m-Toluylendiamin — Toluylenblau

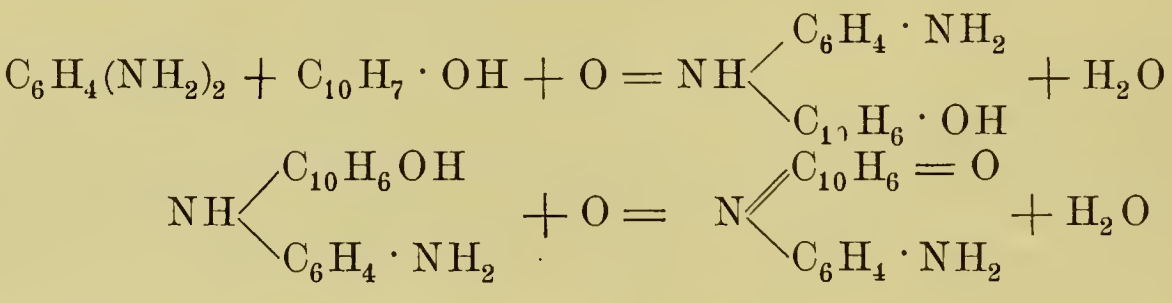


p-Phenylendiamin — Phenol — Indoanilin



p-Amidodimethylanilin — α-Naphtol — „Indophenol“

Diese Oxydationen erfolgen in schwach alkalischer Lösung durch atmosphärischen Sauerstoff mit einer gewissen Langsamkeit, lassen sich aber durch Katalysatoren — „Sauerstoffüberträger“ — beschleunigen. Bei der Oxydation muß das Sauerstoffmolekül in Sauerstoffatome zerlegt werden. Die Bildung z. B. des Indophenols können wir uns in 2 Phasen zerlegen. Zuerst entsteht die Leukoverbindung und dann erst der Farbstoff.



Als Katalysatoren können gewisse Stoffe wirken, die in pflanzlichen und tierischen Geweben enthalten sind.

Wenn z. B. der Wasserextrakt einer durch Ausspülen mit Wasser möglichst von Blut befreiten Leber zu einer entsprechend stark verdünnten Lösung von 1 Molekül α-Naphtol, 3 Molekülen Natriumkarbonat und 1 Molekül Paraphenylendiamin hinzugefügt wird, so tritt eine Bläuung der Lösung durch Bildung von Indophenol bei weitem schneller ein, als wenn man die Lösung ohne den Gewebsextrakt an der Luft stehen läßt. Ebenso wirkt der Gewebsextrakt beschleunigend bei der Bildung von Indaminen.

Die Oxydation erfolgt nicht in saurer Lösung; in diesem Fall wird das in der NH-Gruppe befindliche Wasserstoffatom unangreifbar für den Sauerstoff.

Die Geschwindigkeit, mit der die Farbstoffbildung unter dem Einfluß der Extrakte von verschiedenen Organen eintritt, ist ver-

schieden. Man kann die Bildung der Farbstoffe benutzen, um die katalytische Wirkung, welche die verschiedenen Organextrakte bei der Aktivierung des Sauerstoffes ausüben, miteinander zu vergleichen [1]). Dieselben Gewebsextrakte, welche den Sauerstoff aktivieren, enthalten andere Stoffe, die bei Sauerstoffabschluß das Indophenol reduzieren.

In ähnlicher Weise wie die Organextrakte wirken auch die Organe während des Lebens. Das Indophenol bildet sich im Körper eines Kaninchens, wenn man ihm α-Naphtol und Phenylendiamin unter die Haut spritzt. Es wird aber auch, sei es, daß es in dieser Weise entsteht oder als solches zugeführt wird, im lebenden Organismus reduziert. Spritzt man z. B. einem Kaninchen Indophenol in schwach essigsaurer Lösung unter die Haut oder in eine Vene, so findet sich das Blau nur im Blut, im Herzen, in der grauen Substanz des Gehirns und den Spinalganglien. Unterbricht man die Blutzufuhr zu Herz und Gehirn, so tritt sofort Entfärbung ein, welche bei Wiederherstellung des Blutstroms der Bläuung Platz macht. Die anderen Organe, Lunge, Niere, Magen, Darm, Leber, enthalten mehr oder weniger der Leukoverbindung, auch bei offener Zirkulation.

Die Leber sezerniert aber eine blaue Galle [2]).

Wie das Indophenol werden auch andere „küpenbildende“ Farbstoffe in den Geweben reduziert, z. B. Methylenblau und Alizarinblau. Auch die Geschwindigkeit, mit der die Reduktion bei den verschiedenen Farbstoffen erfolgt, ist eine verschiedene.

Beim Indophenol geht die Reduktion nicht nur bis zur Bildung der Leukobase, sondern bis zur vollkommenen Spaltung in α-Naphtol und p-Phenylendiamin. Diese Spaltungsprodukte sollen sich nach Eingabe von Indophenol im Harn finden.

Wenn die Farbstoffe in den Geweben reduziert werden, so heißt dies, daß sie selbst oxydierend wirken. Bei den Chinonimidfarbstoffen zeigt sich hierin die Eigenschaft, welche ihrer Muttersubstanz, dem Chinon, in so hohem Maße zukommt.

$$C_6H_4O_2 + H_2O + SO_2 = C_6H_6O_2 + SO_3$$

$$C_6H_4O_2 + 2JH = C_6H_6O_2 + J_2 + H_2O$$

$$C_6H_4O_2 + 2C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2 = C_6H_6O_2 + 2C_6H_6 + N_2 + H_2O$$

Schwefelige Säure, Jodwasserstoff, Phenylhydrazin, entsprechen in ihrer Wirkung auf Chinon der Wirkung der reduzierenden Substanzen der Gewebe auf Indophenol.

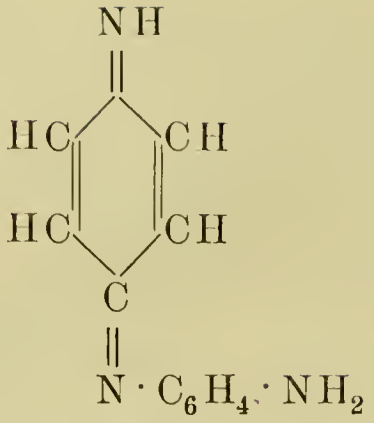
b) Thiazine.

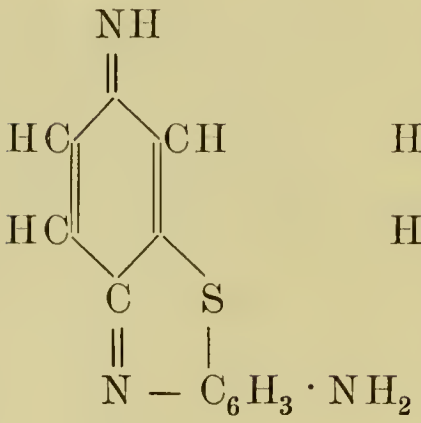
Zu den Thiazinen gehören das Thionin (Lauths Violett) und das Methylenblau. Die Thiazine stehen in naher Beziehung zu den Indaminen; es sind Indamine, in denen die beiden aromatischen Kerne durch ein Schwefelatom verbunden sind.

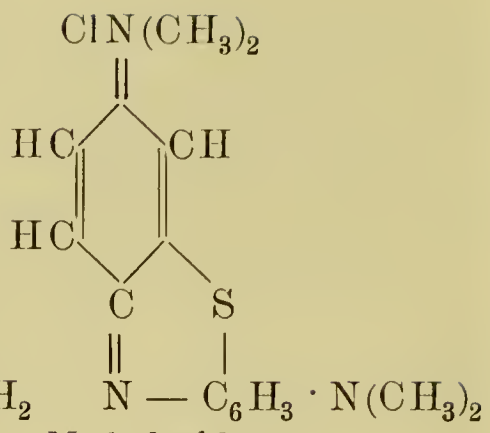
---

[1]) F. Röhmann und W. Spitzer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 567 (1895). W. Spitzer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **60**, 322 (1895).

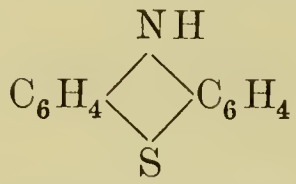
[2]) P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.

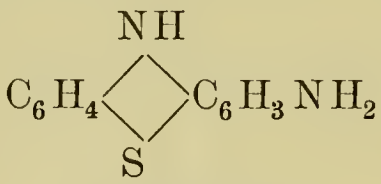

Indamin

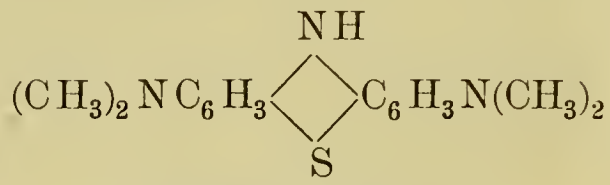

Thionin


Methylenblau.

Durch Reduktion entstehen aus ihnen Leukoverbindungen, die man als Abkömmlinge des Thiodiphenylamins betrachten kann, ähnlich wie die Leukoverbindungen der Indamine und Indophenole solche des Diphenylamins sind.


Thiodiphenylanin


Leukothionin

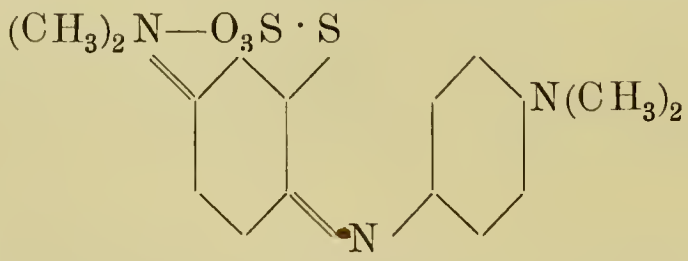

Leukomethylenblau.

Thionin (Lauthsches Violett) entsteht bei der Oxydation des salzsauren Paraphenylendiamins in schwefelwasserstoffhaltiger Lösung durch Eisenchlorid.

Die Reaktion verläuft so leicht und glatt, daß man sich ihrer zum Nachweis von Schwefelwasserstoff im Harn bedient hat[1]). Man fügt zu etwas konzentrierter Salzsäure einige Körnchen p-Amidodimethylanilin oder Paraphenylendiamin, setzt einige Tropfen verdünntes Eisenchlorid hinzu und schichtet den Harn über das Reagens; bei Anwesenheit von Schwefelwasserstoff bildet sich allmählich an der Grenze beider Flüssigkeiten ein blauer Ring. Der gebildete blaue Farbstoff läßt sich mit Amylalkohol ausschütteln.

Thionin $C_{12}H_7NS$ ist eine Base, deren Chlorhydrat das Handelspräparat bildet, metallischglänzende Nadeln, die in Wasser mit blauvioletter Farbe ziemlich schwer, in Alkohol leicht löslich sind. Die wässerige Lösung färbt sich auf Zusatz von Salzäure blau, beim Zusatz von Natronlauge entsteht ein brauner Niederschlag. Es ist in sehr stark verdünnter wässeriger Lösung ein sehr guter Kernfarbstoff. Es dient besonders zur Färbung von Amyloid- und Schleimsubstanzen.

Das **Methylenblau** entsteht, wenn p-Amidodimethylanilin zusammen mit Dimethylanilin bei Gegenwart von unterschwefeligsaurem Natrium mittelst chromsaurer Salze oxydiert wird. Es entsteht ein inneres Anhydrid der Thiosulfosäure des Tetramethylphenylendiamins.



[1]) Fr. Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 23, 24.

Dieses geht durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Abspaltung von Schwefelsäure in Leukomethylenblau über. Durch Oxydation entsteht aus ihm das Methylenblau.

Unter ähnlichen Bedingungen entsteht aus Paraphenylendiamin und o-Toluidin das Toluidinblau.

Das Methylenblau selbst ist eine in Wasser lösliche Ammoniumbase. Das käufliche Methylenblau ist ihr Chlorhydrat $C_{16}H_{18}N_3S \cdot Cl$ oder das Chlorzinkdoppelsalz $C_{16}H_{18}N_3SCl \cdot ZnCl_2 + H_2O$, ersteres ist ein dunkelbraunes oder rotbraunes, bronzeglänzendes Pulver, letzteres kristallinisch, grünglänzend, grobkörnig. Es ist in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich. Durch Reduktion geht es leicht in die Leukobase über.

Durch Oxydation des S zu SO_2 entsteht das in Äther lösliche Methylenazur. Diese Oxydation erfolgt schon, wenn Methylenblau in alkalischer Lösung an der Luft steht, schnell bei Einwirkung von feuchtem Silberoxyd.

Das Methylenblauchlorhydrat dient in der Biologie, zusammen mit sauren Farbstoffen in „Neutralgemischen“ (s. u.) zur Färbung bestimmter Zellbestandteile und wird besonders zu intravitalen Färbungen benutzt. Wenn man einem Tiere Methylenblau in die Blutbahn oder unter die Haut spritzt, so wird ein Teil davon, ähnlich wie beim Indophenol, reduziert; neben unverändertem Methylenblau erscheint im Harn seine Leukobase. Nach Injektion kleiner Mengen von Methylenblau ist der Harn nicht oder nur grünlich gefärbt; setzt man ein Oxydationsmittel hinzu, z. B. etwas Eisenchlorid, so färbt er sich blau[1]). Die Reduktion läßt sich auch an den Geweben selbst noch nach dem Tode zeigen. Hat man nicht zu große Mengen Methylenblau eingespritzt, so erscheinen die Organe, z. B. die Nieren auf dem Querschnitt nur wenig gefärbt. Läßt man sie an der Luft liegen, so färbt er sich blau. Mit dem Mikroskop kann man ferner verfolgen, wie die Nerven, die bis in ihre feinsten Endverzweigungen in besonders hohem Grade die Fähigkeit Methylenblau aufzunehmen besitzen, bei der Herausnahme zuerst blau erscheinen, wie sie sich aber sehr bald unter dem Deckgläschen entfärben. Nimmt man das Deckgläschen fort und läßt den Sauerstoff der Luft wieder hinzutreten, so tritt alsbald die blaue Farbe wieder hervor[2]).

Will man das Methylenblau dauernd in den gefärbten Elementen festhalten, so benutzt man Reagenzien, welche die Base, wie auch andere Basen in unlösliche Verbindungen überführen. Man fällt es mit pikrinsaurem Ammoniak, Ferrizyankalium und besonders mit molybdänsaurem Ammoniak.

c) Azinfarbstoffe.

Eurhodine und Safranine.

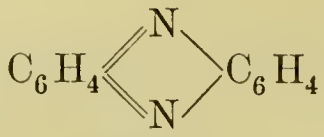
In den Thiazinen wurden, wie wir sahen, zwei aromatische Gruppen außer durch ein Stickstoff- noch durch ein Schwefelatom zusammengehalten. In den Azinen befinden sich zwei Stickstoffatome

---

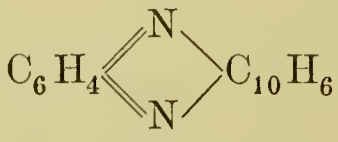
[1]) H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 41 (1885), **22**, 56 (1886).

[2]) P. Ehrlich, Deutsch. med. Wochenschr. 1886, Nr. 4.

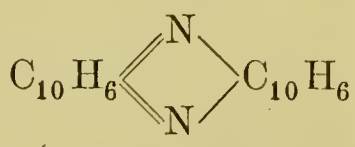
zwischen zwei Kernen und zwar zwei Benzolkernen, einem Benzol- und einem Naphthalin-, zwei Naphthalinkernen, einem Benzol- und Anthrazenkern u. a. Die Bindung ist derart, daß an den beiden Stickstoffatomen je 2 in Orthostellung befindliche Kohlenstoffatome haften.



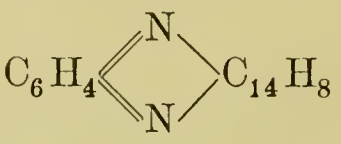
Phenazin



Naphtophenazin

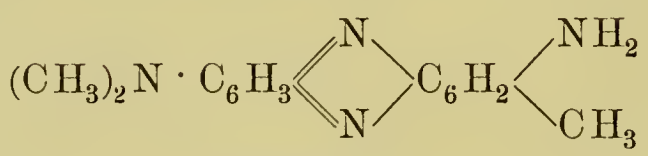


Naphtazin



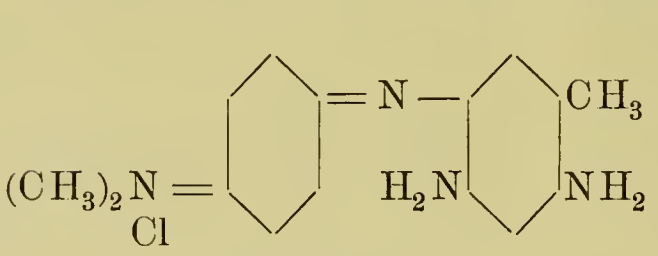
Phenanthrazin.

Die Eurhodine sind Aminophenazine. Das wichtigste Beispiel ist das Toluylenrot.

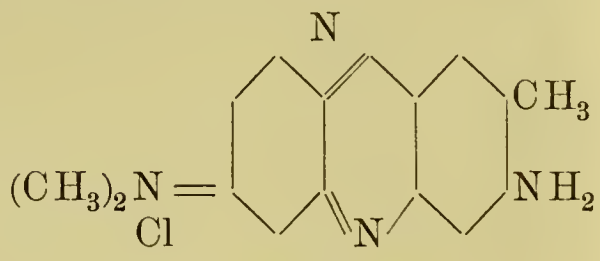


Toluylenrot.

Toluylenrot, Dimethyldiaminotoluylenazin, wird erhalten durch Kochen von Toluylenblau (s. o.) mit Wasser, sowie durch Oxydation von m-Toluylendiamin mit Dimethylparaphenylendiamin.



Toluylenblau



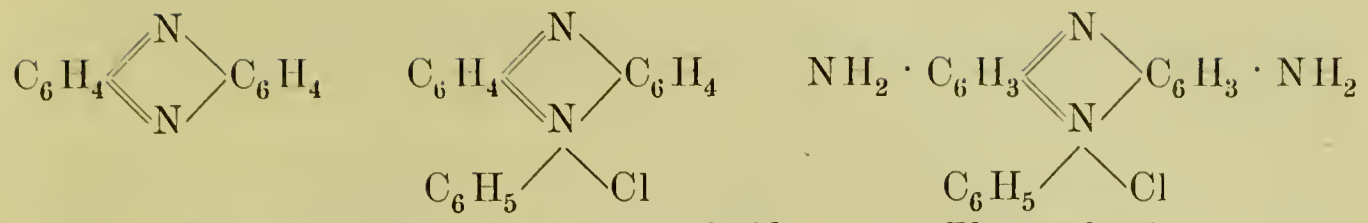
Toluylenrot.

Die Base bildet orangerote, 4 Moleküle Wasser enthaltende Kristalle. Die alkoholische und ätherische Lösung fluoreszieren stark.

Das einsäurige Chlorhydrat ist das „Neutralrot“, ein grünschwarzes Pulver, das sich in reinem Wasser mit stumpfer, violettroter Farbe, auf Zusatz von wenig Säure mit fuchsinroter Farbe löst. Die zweisäurigen Salze sind blau, die dreisäurigen grün; durch Alkalien wird die Lösung des Neutralrots gelb.

Es färbt als Farbbase Kerne und andere basophile Gewebsteile rot, das Protoplasma gelb. Doch tritt die Färbung der ersteren nicht während des Lebens ein, ein Zeichen, daß auch die lebenden Kerne „neutral“ reagieren; nur zahlreiche rot gefärbte Körnchen finden sich in Kern und Protoplasma. Die Lymphe und die Saftlücken zwischen den Zellen sind rot gefärbt, hier herrscht also eine gewisse Azidität.

Den Azinen entsprechen Azoniumbasen. Ihre Amino- und Oxysubstitutionsprodukte sind die Safranine.



Phenazin Phenylphenazoniumchlorid Phenosafranin.

Safranine entstehen durch Oxydation von Indaminen mit primären Aminen oder unmittelbar durch Oxydation der Substanzen, aus denen sich erstere bilden.

Der Basencharakter der Safranine ist stärker als der der Azine. Sie bilden drei Reihen von Salzen, welche einen Farbenwechsel von Rot, zu Blau, zu Grün zeigen.

Das Safranin des Handels ist Tolusafraninchlorid, ein braunrotes, in Alkohol leicht, in Wasser nur zu 0,6% mit roter Farbe und Fluoreszenz lösliches Pulver. Die einsäurigen Salze sind, wie die Base selbst, rot. Schwefelsäure färbt die Lösung beim Verdünnen von grün bis blau. Durch Ammoniak und schwache Basen läßt es sich aus seinen Salzen nicht ausscheiden, aber durch Natronlauge.

Die mehrsäurigen Salze sind nur bei Gegenwart überschüssiger, starker Säuren beständig. Vorzüglicher Kernfarbstoff, wenn sein chemischer Charakter genügend berücksichtigt wird.

Einiges über die Anwendung der sauren und basischen Farbstoffe in der Histologie.

Wenn wir einen Rückblick auf die bisher besprochenen Gruppen von Farbstoffen werfen, so haben wir unter ihnen folgende, für die histologische Färbung besonders geeignete, saure und basische Farbstoffe erwähnt:

Saure Farbstoffe: Pikrinsäure, Orange, Säuregrün (Lichtgrün S), Säurefuchsin, Eosin.

Basische Farbstoffe: Bismarckbraun, Fuchsin, Methylgrün, Thionin, Methylenblau, Neutralrot, Safranin.

Diese Farbstoffe können jeder für sich allein benutzt werden. Häufig werden sie aber in der Weise angewendet, daß man dasselbe Präparat sowohl mit einem basischen, wie mit einem sauren Farbstoff zu färben sucht. Der basische Farbstoff soll im allgemeinen den Kern mit seinem Chromatin, der saure das Protoplasma färben. Hierbei kann man in verschiedener Weise vorgehen:

1. Nacheinanderfärbung (sukzedane Färbung). Man bringt den zu färbenden Stoff in die dünne Farbstofflösung und läßt hier so lange liegen, als er noch etwas aufnimmt.

Hierbei wird auch aus einem schwachen Farbbad stets etwas mehr Farbstoff aufgenommen als zur Erzielung der spezifischen Färbung erforderlich ist. Mit einem basischen Farbstoff färbt sich z. B. nicht nur der Kern, auch der Zelleib hat eine gewisse Menge Farbstoff aufgenommen. Um den Kern recht deutlich hervortreten zu lassen, ist es aber notwendig, den Farbstoff aus dem Zelleib zu entfernen. Dies geschieht meist durch Wasser oder Alkohol, welche

den Farbstoff rein physikalisch entfernen aus den Teilen, in denen er nur gelöst oder in lockerer, leicht hydrolytisch dissoziierter Form gebunden war (Klärung, Differenzierung).

In anderen Fällen überfärbt man mit einem Farbstoff. Man bringt das Präparat in eine konzentriertere Farbstofflösung, um durch Massenwirkung eine möglichst starke Färbung aller Elemente zu erzielen, die eine Verwandtschaft zum Farbstoff besitzen. Diese Verwandtschaft ist aber verschieden, und dies benutzt man zur „Differenzierung“ (Klärung). Man behandelt das Präparat wieder mit Mitteln, die gewissen Elementen der Zelle den Farbstoff entziehen, während sie ihn in anderen, die eine größere Verwandtschaft zum Farbstoff besitzen, zurücklassen. Zur Klärung dienen neutrale Lösungsmittel, Äthyl- und Methylalkohol, deren Wirkung man je nach dem angewandten Farbstoff durch Zusatz sehr verdünnter Säuren oder Alkalien untersützen kann.

Als Säure kann man, wenn man mit einem basischen Farbstoff gefärbt hat, auch einen sauren Farbstoff benutzen, mit besonderem Vorteil Orange G. Es bleibt dann der Kern mit dem basischen Farbstoff gefärbt, zugleich aber färbt sich das Protoplasma mit dem sauren Farbstoff. Man erhält eine „Doppelfärbung“. Als basischen Farbstoff benutzt man bei den Nacheinander- (sukzedanen) Doppelfärbungen im allgemeinen keinen Anilinfarbstoff, da der nachträglich angewandte saure Anilinfarbstoff häufig in unerwünschter Weise mit ihm reagieren würde. Wohl meist färbt man die basophilen Bestandteile der Zelle zuerst mit Hämatoxylin, einem sauren Farbstoff, der durch Beize fixiert wird.

2. Zusammenfärbung (Simultane Färbung). Man benutzt zu ihr neutrale Farbstoffgemische.

Wenn man die wässerige Lösung eines basischen Farbstoffes in bestimmtem Verhältnis mit der wässerigen Lösung eines sauren Farbstoffes mischt, so entsteht stets ein Niederschlag, welcher eine salzartige Verbindung beider Farbstoffe darstellt. Dieser Niederschlag ist in einem Überschuß der Base, leichter noch im allgemeinen im Überschuß der Säure löslich. Er löst sich auch in Alkohol, Methylalkohol, Azeton usw.

Aus einer solchen Lösung, welche im chemischem Sinne, wenn es sich um eine wässerige Lösung handelt, nicht neutral ist, färbt sich das Gewebe in der Weise, daß die basophilen Bestandteile der Zelle die Farbstoffbase, die oxyphilen den „sauren“ Farbstoff aufnehmen. Als Beispiel für ein „neutrales“ Farbstoffgemisch, das einen Überschuß von saurem Farbstoff enthält, sei erwähnt Ehrlichs Triazidgemisch. Der Niederschlag, welcher in einer Lösung von Methylgrün durch Zusatz von Säurefuchsin und Orange G entsteht, wird in Säurefuchsin gelöst; statt des Methylgrüns kann man als Farbbase auch Methylenblau, Methylenazur etc. benutzen.

Von Gemischen, welche einen Überschuß von Base enthalten, wird benutzt: Eosin im Überschuß von methylenblau- oder methylenazurhaltigen Methylenblaulösungen gelöst.

In der Technik ist man, wie erwähnt, vielfach gezwungen, die Faser, die man färben will, vorher mit einer „Beize" zu behandeln. Baumwolle und andere Pflanzenfasern färben sich mit vielen Farbstoffen nicht unmittelbar („substantiv"). Man muß zu einer Zusatzfärbung („adjektiven Färbung") greifen, d. h. man muß die Faser zuerst mit einem Stoffe behandeln, der die Farbe festhält, man muß sie beizen.

Als Beize benutzt man, wenn man mit einem basischen Farbstoffe färben will, Tannin. Es bildet mit dem Farbstoff eine unlösliche salzartige Verbindung, ebenso wie im Reagensglase ein Niederschlag entsteht, wenn man zur Lösung einer Farbbase Tannin hinzufügt. Die Färbung erfolgt in der Farbe des Salzes. Aminoazobenzol färbt z. B. tannierte Baumwolle rot, nicht gelb.

Beim Färben mit sauren Farbstoffen beizt man mit einer Metallverbindung, mit der der Farbstoff einen unlöslichen Lack bilden kann, mit Aluminium, Eisen, Chrom, Zinn, Zer, Titan, Kobalt, Nickel usw. Es sind dies Metalle, die kolloidale Hydroxyde bilden und eine Neigung zur Bildung komplexer Verbindungen besitzen.

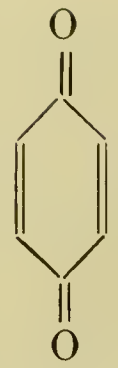
In der Histologie wirken als Beizen zum Teil schon die Fixierungsmittel: die Chromsäure und ihre Salze, Sublimat, Pikrinsäure u. a. Ausgesprochene Beizenfärbungen sind die Färbungen mit Hämatoxylin und Karmin, Farbstoffe, die sich auch in den Zellen nur durch Lackbildung fixieren. Bei der Verwendung der „Anilinfarbstoffe" tritt die Wirkung der Beizen bisher weniger zutage, da die Eiweißstoffe sich je nach ihrer Natur auch ohne weiteres mit sauren oder basischen Farbsfoffen verbinden können. Daß beim Nacheinanderfärben mit verschiedenen Farbstoffen auch ein Farbstoff als Base für den andern wirken kann, wurde bereits früher erwähnt.

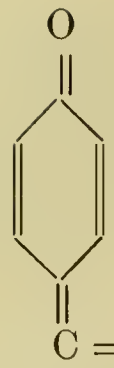
Bei allen diesen Vorgängen tritt der chemische Faktor der Färbung mehr zutage als der physikalische, im besonderen hat man sich bei der histologischen Färbung zu erinnern, daß die eiweißartigen Gewebe amphotere Elektrolyten sind, in denen, wie bei den Bestandteilen des Zellkerns bald mehr der basische, bald, wie bei denen des Zelleibs, der saure Charakter überwiegt.

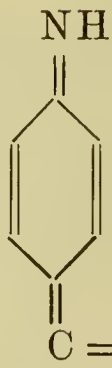
5. Anthrachinonfarbstoffe.

Die im folgenden kurz zu berührende Gruppe der Anthrachinonfarbstoffe hat neben ihrer außerordentlich großen industriellen auch biologische Bedeutung. Die Farbstoffe finden zwar in der Histologie nur wenig Verwendung, sind aber mit Erfolg bei einigen physiologischen Untersuchungen benutzt worden. Sie selbst und nahe Verwandte gehören zu den im Pflanzenreiche weit verbreiteten Stoffen.

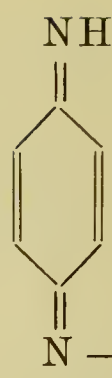
Bei Besprechung der vorhergehenden Gruppen haben wir gesehen, daß die Farbstoffe ihren Farbstoffcharakter zumeist einem chinoiden Atomkomplexe verdankten. Die Triphenylmethan- und Chinonimidfarbstoffe lassen sich vom Parachinon ableiten.


p-Chinon

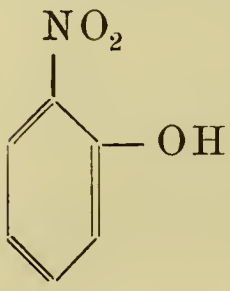

Rosolsäure

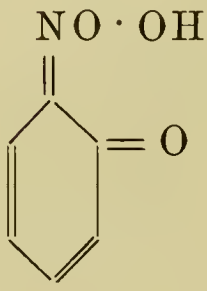

Rosanilin

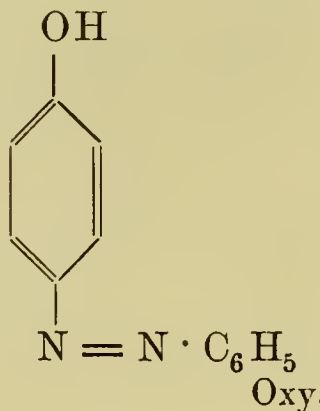
Indophenol


Indamin.

Auch den Nitro- und Azoverbindungen lassen sich chinoide Formeln erteilen.

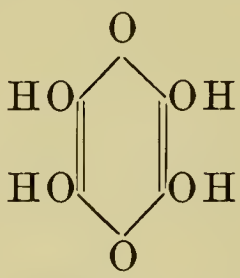

o-Nitrophenol

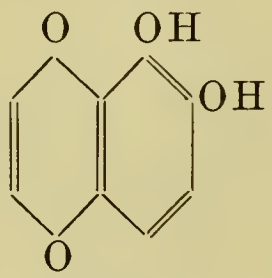



Oxyazobenzol.

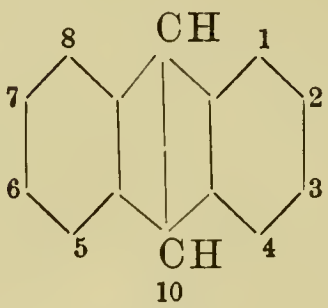
Die Chinone selbst sind keine Farbstoffe, aber sowohl Ortho- wie Parachinone werden zu ausgesprochen sauren Farbstoffen durch den Eintritt von Hydroxylgruppen. Bei mehrkernigen Chinonen muß mindestens eine der Hydroxylgruppen dem Chinonkern benachbart sein.

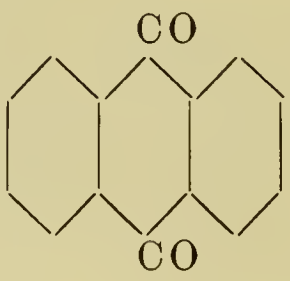
Die Rhodizonsäure sowie das Naphtazarin sind beizenfärbende Farbstoffe.

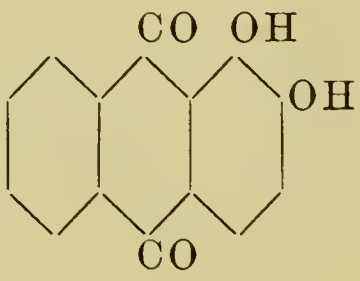

Rhodizonsäure


Naphtazarin.

Besondere Bedeutung haben die Oxyderivate des Anthrachinons, und unter diesen steht in erster Linie das Alizarin, der Farbstoff des Krapps.


Anthrazen


Anthrachinon


Alizarin.

Das **Alizarin** $C_{10}H_8O_4$ findet sich in einem Glykosid, der Rubierythrinsäure, welches in dem Rhizom von Rubia tinctorum ent-

halten ist und durch ein in der Wurzel vorhandenes Enzym (Erythrozym oder Rubiase) unter Aufnahme von Wasser in Zucker und Alizarin gespalten wird.

$$C_{26}H_{28}O_{14} + 2H_2O = 2C_6H_{12}O_6 + C_{14}H_8O_4.$$

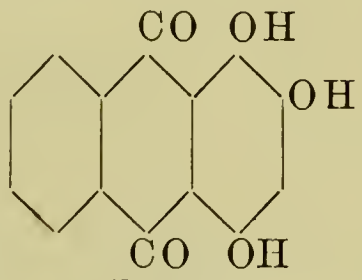
Das Alizarin kristallisiert in rotbraunen Nadeln, fast unlöslich in Wasser, wenig in Alkohol, leichter in heißem Eisessig, Schwefelkohlenstoff und Glyzerin. Schmp. 289—290°. Löst sich in Alkali mit violetter Farbe, Kohlensäure fällt aus dieser Lösung schwer lösliche saure Salze. Es bildet mit Tonerde, Chrom, Eisen, Baryum, Kalzium sehr charakteristisch gefärbte unlösliche Lacke. Bei der Oxydation mit Salpetersäure liefert es Phtalsäure, bei der Reduktion mit Zinkstaub Anthrazen.

Zur künstlichen Darstellung von Alizarin wird Anthrazen mit Kaliumbichromat und verdünnter Schwefelsäure zu Anthrachinon oxydiert. Dieses wird durch Behandeln mit rauchender Schwefelsäure bei niederer Temperatur in die Monosulfosäure übergeführt. Dann erhitzt man anthrachinonmonosulfosaures Natrium mit Natriumhydroxyd und chlorsaurem Kali oder Salpeter längere Zeit auf 180—200°. Man löst die Schmelze in Wasser und fällt das Alizarin durch Salzsäure aus. Die in den Handel kommenden Pasten können neben dem Alizarin noch Isopurpurin und Flavopurpurin enthalten (Trioxyanthrachinon 1·2·7 bez. 1·2·6).

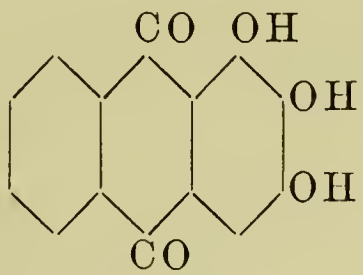
In seinen Alkaliverbindungen ist das Alizarin und das Natriumsalz der Alizarinmonosulfosäure (Alizarinkarmin) ein empfindlicher Indikator für schwache Säuren. Es ist deshalb mit Erfolg bei der Prüfung der Reaktion lebender Gewebe benutzt worden.

Dreser[1]) zeigte, daß die Reaktion in verschiedenen Abschnitten der Harnkanälchen des Frosches eine verschiedene ist, F. Röhmann[2]) wies mit Alizarinnatrium die Zunahme der sauren Reaktion im elektrischen Organ von Torpedo bei der Tätigkeit nach, F. Gotschlich[3]) die Änderung in der Reaktion des Muskels in ihrer Beziehung zum Stoffumsatz. Besondere Dienste hat es beim Studium des Knochenwachstums geleistet, das bei jugendlichen, mit Krapp gefütterten Tieren verfolgt wurde.

Neben der Rubierythrinsäure enthält die Krappwurzel ein zweites Glykosid „den Krapppurpur", der sich unter Bildung von Purpurin zersetzt. Das Purpurin ist ein Trioxyanthrachinon. In anderen Rubiazeen findet sich ein Meta-Dioxyanthrachinon, in anderen das Anthragallol sowie Äther dieser Oxyderivate neben Oxyanthrachinonkarbonsäuren.



Purpurin
1·2·4

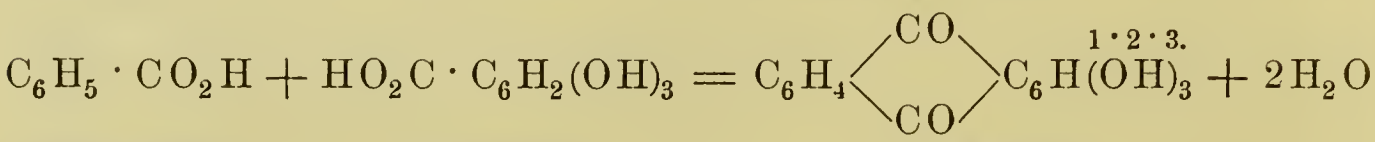


Anthragallol.
1·2·3.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **21**, 49 (1885).
[2]) Arch. f. Physiol 1893, S. 423.
[3]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 355 (1894).

Außer in den Rubiazeen finden sich Anthrazenfarbstoffe noch in anderen Pflanzen, z. B. in der Alkannawurzel (Anchusa tintoria). Die Chrysophansäure, der gelbe Farbstoff des Rhabarbers, ist anscheinend 5—8 Dioxy-1-Methylanthrachinon, das sie begleitende Emodin ein 1-Methyltrioxyanthrachinon; auch das Chrysarobin des Goapulvers, sowie die wirksamen Bestandteile der Aloe sind Anthrazenderivate [1]).

Für die Frage, wie die Anthrazenderivate in der Pflanze entstehen, ist ihre Synthese nicht ohne Interesse. Man erhält Oxanthrachinone aus geeigneten aromatischen Di- und Trioxysäuren durch Kondensation mit konzentrierter Schwefelsäure, z. B.



Benzoesäure Gallussäure Anthragallol.

[1]) Vgl. Czapek, Biochem. d. Pflanzen II S. 528. Jena 1905.

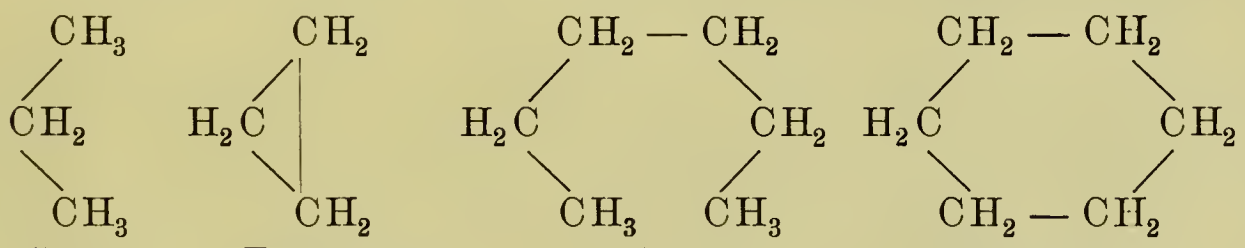
36. Kapitel.

Alizyklische Verbindungen. 1. Zyklohexanole. 2. Zyklohexanolkarbonsäuren. 3. Abkömmlinge der hydrierten Zymole (zyklische Terpenkörper). 4. Das Verhalten der zyklischen Terpenkörper im tierischen Organismus.
Terpenkörper mit offenem Ringe (Olefinische Kampherarten).

Alizyklische Verbindungen.

Als alizyklische (hydrozyklische, hydroaromatische) Verbindungen bezeichnet man Stoffe, in deren Molekül nur aus Kohlenstoffatomen bestehende Ringe enthalten sind, die man sich aus aliphatischen Kohlenstoffketten (gesättigten oder ungesättigten) in der Weise entstanden denken kann, daß sich die beiden endständigen Kohlenstoffatome einer Kette unter Austritt je eines an ihnen haftenden Wasserstoffatoms miteinander vereinigten.

Gesättigt sind z. B. das Trimethylen und Hexamethylen



Propan — Trimethylen (Zyklopropan) — Hexan — Hexamethylen (Zyklohexan)

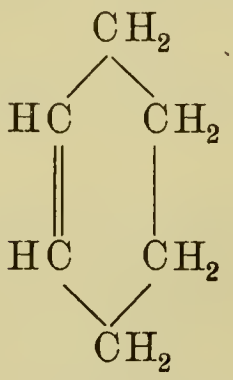
Ersetzt man im Ring ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffreste, so erhält man homologe Kohlenwasserstoffe

$C_3H_5(CH_3)$	$C_3H_4(CH_3)_2$	$C_3H_3(CH_3)_3$
Methyltrimethylen	Dimethyltrimethylen	Trimethyltrimethylen
$C_6H_{11}(CH_3)$	$C_6H_{11}(C_2H_5)$	$C_6H_9(CH_3)_3$
Methylzyklohexan (Hexahydrotoluol)	Äthylzyklohexan (Hexahydroäthylbenzol)	Trimethylzyklohexan

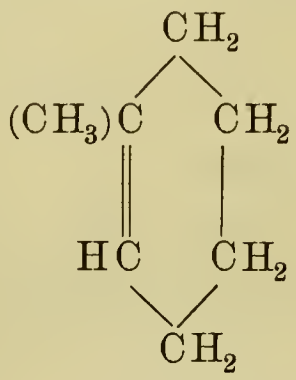
In ihren Eigenschaften ähneln diese gesättigten zyklischen Kohlenwasserstoffe den Paraffinen, mit denen das Hexamethylen und zahlreiche seiner Derivate im russischen und galizischen Petroleum zusammen vorkommen.

Das Hexamethylen läßt sich künstlich durch Reduktion von Benzol erhalten. Es ist ein vollkommen hydriertes Benzol. Dementsprechend lassen sich auch seine Homologen als vollkommen hydrierte aromatische Kohlenwasserstoffe auffassen.

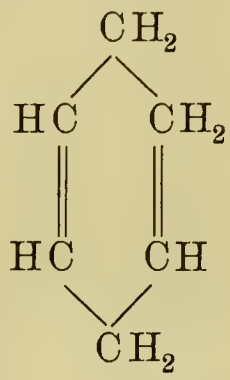
Zu den ungesättigten zyklischen Kohlenwasserstoffen gehören Kohlenwasserstoffe, welche ebenfalls durch Reduktion aus den aromatischen Verbindungen entstehen, in deren Kern aber noch ein oder zwei ungesättigte Bindungen enthalten sind.



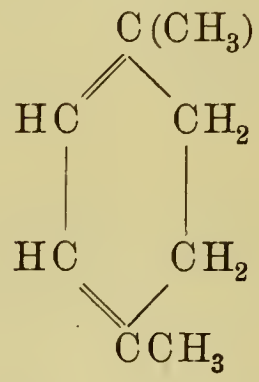
Tetrahydrobenzol (Zyklohexen)



Tetrahydrotoluol (Δ^1-Methylzyklohexen)



Dihydrobenzol (Zyklohexadien)

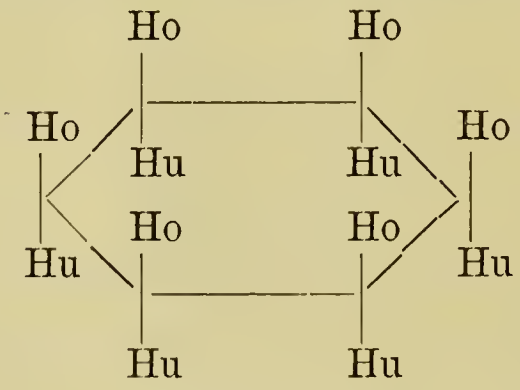


p-Dihydroxylol ($\Delta^{1 \cdot 3}$·1—4 Dimethylzyklohexadien)

Der Wasserstoff des „hydrierten Benzolringes“ läßt sich, wie im Benzol selbst, außer durch einen Kohlenwasserstoffrest durch Halogen, die Hydroxylgruppe, Sauerstoff, durch die Karboxylgruppe u. a. ersetzen. Hierbei entstehen, ähnlich wie beim Benzol, Strukturisomere, die den aromatischen Ortho-, Meta- und Paraverbindungen entsprechen. Außerdem aber sind weitere Isomeriemöglichkeiten gegeben durch die Lage der Substituenten zu den Doppelbindungen im Ringe. Dazu kommen noch Stereoisomerien.

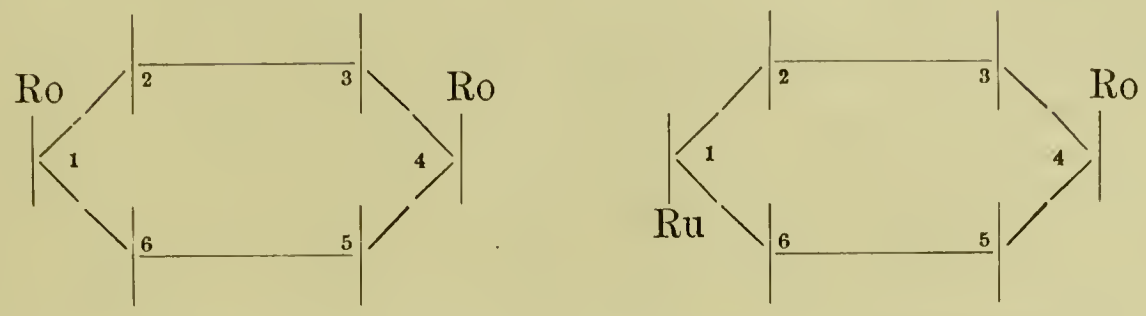
Bei den Abkömmlingen des Hexamethylens kann man sich das Zustandekommen der letzteren in folgender Weise vorstellen.

Denkt man sich von den Spitzen eines Kohlenstofftetraeders (vgl. S. 155) zwei mit einer Spitze je eines anderen so verbunden, daß die Schwerpunkte der Tetraeder in einer Ebene liegen, so kann man sich die anderen Spitzen so gerichtet denken, daß von den übrigen 12 Spitzen je 6 in einer Ebene liegen. Lägen die Schwerpunkte in der Ebene des Papiers, so könnten die einen 6 oberhalb, die anderen 6 unterhalb dieser Ebene liegen.



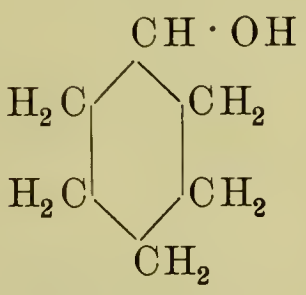
Wenn nun im Hexamethylen z. B. zwei Wasserstoffatome durch ein anderes Element oder eine Atomgruppe ersetzt sind, so ent-

stehen je nach der Stellung der Substituenten zwei verschiedene Isomere.

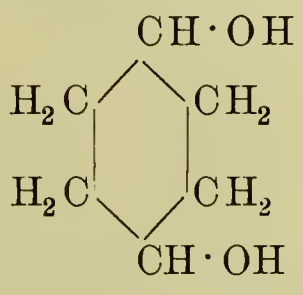


Die Stellung 1 o und 4 o ist verschieden von 1 u und 4 o. In entsprechender Weise erklären sich die Isomerien bei mehr als zwei Substituenten.

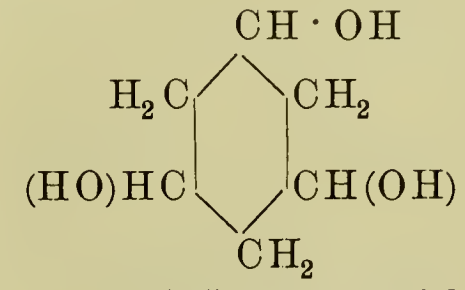
1. Zyklohexanole.



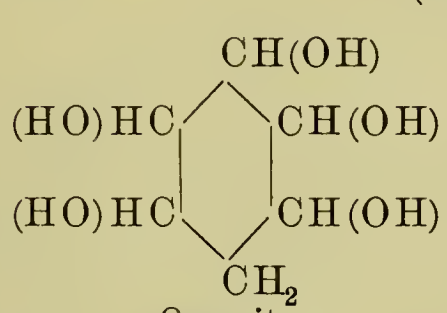
Zyklohexanol



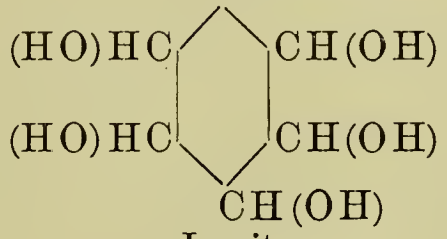
1 · 4 · Zyklohexandiol (Chinit)



1 · 3 · 5 · Zyklohexantriol (Phlorogluzit)



Querzit



Inosit

Zu den Alkoholen, welche sich vom Hexamethylen ableiten lassen, indem man an einem oder mehreren Kohlenwasserstoffen je ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt, gehören der Querzit, der Inosit und sein Methyläther der Perseit.

Querzit $C_6H_{12}O_5$ findet sich in geringer Menge, 1—2 ‰, in den Eicheln und der Eichenrinde, aber auch in anderen Samen. Die Eicheln werden mit kaltem Wasser erschöpft; der wässerige Auszug wird im Vakuum verdunstet. Zucker wird durch Vergären mit Hefe entfernt; man fällt die Gerbstoffe mit Bleiessig, entbleit das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und dunstet zur Kristallisation ein. — Monokline Prismen $[\alpha]_D + 27^0$, schmeckt süß [1]).

i-Inosit $C_6H_{12}O_6 + 2H_2O$. Der optisch inaktive Inosit (Phaseomannit, Dambose) ist im Tier- und Pflanzenreiche weit verbreitet.

Zur Darstellung und zum Nachweis in tierischen Organen [2]) läßt man die Organe 12—18 Stunden mit Wasser bei kühler Temperatur stehen,

---

[1]) E. O. v. Lippmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 4937 (1907).

[2]) Scherer, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **81**, 375 (1851).

neutralisiert, entfernt die Eiweißkörper durch Koagulation, fällt mit Bleizucker und das Filtrat mit Bleiessig. Der Bleiessigniederschlag wird abfiltriert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat des Schwefelbleis wird eingeengt, filtriert, das Filtrat weiter eingeengt und mit Alkohol bis zur Trübung versetzt. Es scheidet sich der Inosit in blumenkohlartigen Massen ab.

Die Mengen Inosit, die sich in den Organen finden, sind gering. Immerhin ließen sich aus fünfzig Pfund Gehirn 10 g reiner, kristallisierter Inosit darstellen [1]). Er ließ sich nachweisen in Lunge, Milz, Niere [2]), im Herz [3]) und anderen Muskeln [3]), sowie im Harn bei Diabetes mellitus und insipidus und anderen Krankheiten, doch nur in ganz geringer Menge und durchaus nicht konstant [5]).

In den Pflanzen findet sich Inosit reichlich in manchen unreifen Samen, im Traubensaft, in Blättern u. a. Besonders leicht läßt er sich aus jungen, grünen Bohnen darstellen. Es genügt, den Wasserextrakt einzudampfen und mit Alkohol bis zu beginnender Trübung zu versetzen, um eine Kristallisation von Inosit zu erzielen [4]).

In allen reifen Samen, Rhizomen, Knollen u. a. ist der Inosit in einer Verbindung (Phytin) [5]) enthalten, aus der er beim Kochen mit Säuren neben Phosphorsäure entsteht. Nach Posternak [6]) ist diese Substanz das Kalzium-Magnesiumsalz einer vierbasischen „Anhydromethylendiphosphorsäure", die gegen kaustische Alkalien selbst beim Sieden widerstandsfähig ist und durch Säuren nach folgender Gleichung zerfallen soll

$$3\,C_2H_3P_2O_9 + 3\,H_2O = (CHOH)_6 + 6\,H_3PO_4.$$

In Wirklichkeit scheint sie aber eine Inositphosphorsäure zu sein [7]).

Der i-Inosit kristallisiert in monoklinen Kristallen, die an der Luft verwittern, ist löslich in 6,5 Teilen Wasser bei 24° C, unlöslich in Alkohol und Äther, er schmeckt süß. Er wird von Bleizucker nicht gefällt, mit Bleiessig bildet sich eine Gallerte, die nach wenigen Augenblicken kleisterartig wird. Beim Erhitzen für sich oder mit Wasser entziehenden Mitteln liefert Inosit, ähnlich manchen Zuckern, geringe Mengen von Furfurol [8]).

Scherers Reaktion: Dampft man Inosit mit Salpetersäure auf dem Platinblech bis fast zur Trockne, übergießt den Rückstand sodann mit Ammoniak und etwas Chlorkalzium und verdunstet abermals vorsichtig zur Trockne, so zeigt sich auf dem Platinbleche eine lebhaft rosenrote Färbung.

---

1) W. Müller, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **103**, 140 (1857). Hilger, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **160**, 333 (1871). Tanret-Villiers, Jahresber. f. Tierchem. 8 (1878), 48.

2) Cloetta, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **99**, 289 (1856). G. Grübler, Arbeiten aus dem physiol. Inst. z. Leipzig 1875, S. 51.

3) E. Külz, Jahresber. f. Tierchem. **6** (1876), 45; Centralbl. f. med. Wissensch. 1875, Nr. 54, S. 932.

4) H. Vohl, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **99**, 125 (1856); **101**, 50 (1857).

5) E. Schulze-E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 90 (1896). E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2299 (1897).

6) S. Posternak, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. **55**, 1190 (1903).

7) C. Neuberg-B. Brahn, Biochem. Zeitschr. **5**, 438 (1907). C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **9**, 557 (1908).

8) C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **9**, 551 (1908).

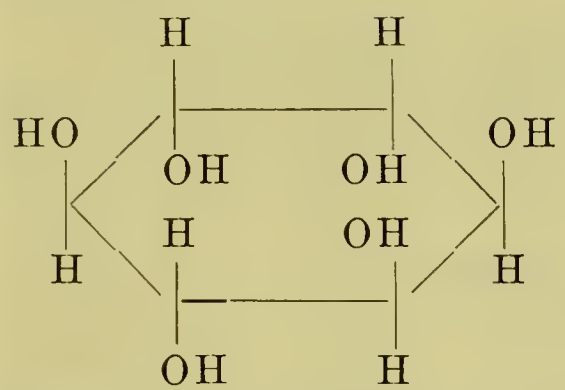
Reaktion von Gallois: Dampft man wenige Tropfen der Lösung mit Merkurinitrat ab, so entsteht ein gelber Fleck, der beim weiteren Erhitzen rot wird [1]).

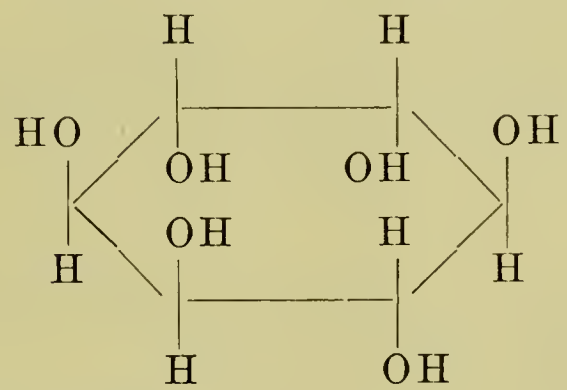
Der Monomethyläther des i-Inosits findet sich als Bornesit im Kautschuk von Borneo; der Dambonit aus dem Kautschuk von Gabon ist sein Dimethyläther $C_6H_4(OH_4)(OCH_3)_2$ [2]).

Der d-Inosit kristallisiert mit 2 Mol. H_2O aus heißem Wasser in Prismen $[\alpha]_D = +68{,}4$; er zeigt im übrigen dieselben Reaktionen wie der i-Inosit. Sein Methyläther $C_6H_5(OH)_5 \cdot OCH_3$ ist der Pinit, der sich im Harz von Pinus Lambertiana, in Sennesblättern, im Kautschuk der Lianen von Madagaskar u. a. findet. Der Pinit schmeckt sehr süß.

l-Inosit $[\alpha]_D - 65^0$ wurde aus dem „Quebrachit" $C_6H_5(OH_5)OCH_3$ der Quebrachorinde durch Verseifen mit Jodwasserstoff gewonnen. Der Quebrachit schmeckt ebenfalls sehr süß.

Die Konfiguration des i-Inosits ist nicht festgestellt. Dem optisch aktiven d- und l-Inosit kommen von den acht möglichen Raumformeln die folgenden zu





da nur diese enantiomorphe Formen darstellen.

Dem Inosit isomer ist der Szyllit, ein Stoff, der sich besonders reichlich in den Nieren der Rochen und des Katzenhais, aber auch in der Leber und Milz der ersteren und Leber und Kiemen des letzteren findet [3]).

i-Szyllit $C_6H_{12}O_6$ kristallisiert aus Wasser ohne Kristallwasser in ziemlich großen, glasglänzenden klinorrhombischen Prismen, deren Basis auf die scharfe Kante aufgesetzt ist. Er ist in Wasser schwer, in Alkohol unlöslich, bei 18^0 löst sich etwa 1 g in 100 ccm Wasser. Sein Geschmack ist schwach süßlich. Er schmilzt im Glasrohr ziemlich schwer, verkohlt unter Entwickelung saurer, nach verbrennendem Zucker riechender Dämpfe. Seine wässerige Lösung wird nicht von Bleizucker, aber durch Bleiessig, ähnlich dem Inosit, kleisterartig gefällt. Szyllit löst sich unverändert in Salpetersäure von 1,3 spez. Gewicht und läßt sich daraus durch Alkohol unverändert wieder abscheiden. Auch kalte und gelinde erhitzte konzentrierte Schwefelsäure wirkt nicht auf ihn ein, bei stärkerer Erhitzung erfolgt Zersetzung unter Entwickelung von schwefliger Säure; die

---

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chem. **4**, 264. G. Denigès, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. **62**, 101, Ref. Centralbl. f. Physiol. **21**, 283 (1907).

[2]) Maquenne, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **104**, 1853.

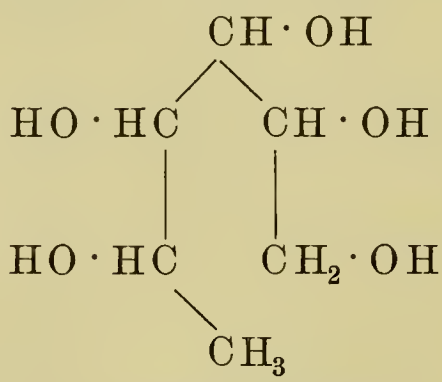
[3]) G. Städeler und Fr. Th. Frerichs, Journ. f. prakt. Chem. **73**, 48 (1858). Johannes Müller, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1821 (1907).

Lösung färbt sich hierbei erst gelb, dann rot und zuletzt rotbraun. Mit konzentrierter Natronlauge kann der Szyllit, ohne Färbung zu erleiden, gekocht werden, auch reduziert er nicht die alkalische Kupferlösung.

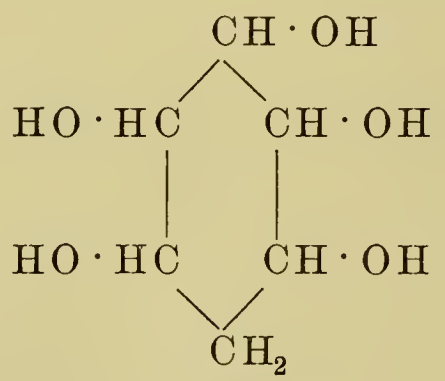
Der Szyllit gibt Scherers und Gallois Reaktion, er reduziert ebenso wie der Inosit nach dem Erhitzen mit Wasserstoffsuperoxyd Fehlingsche Lösung.

Über die Entstehung der Zyklohexanole im pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel und ihren Abbau.

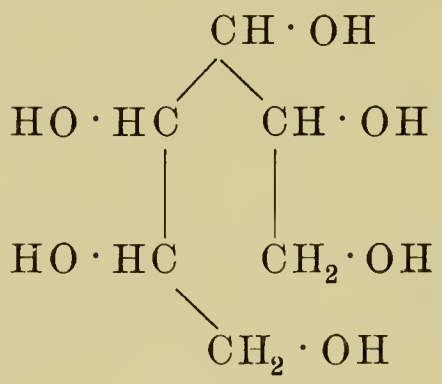
Die fünf- und sechswertigen Zyklohexanole können chemisch als Oxydationsprodukte von aliphatischen Polyalkoholen aufgefaßt werden. Es ist deshalb mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Zyklohexanole in den Organismen durch Oxydation aus den Polyalkoholen entstehen und zwar der Querzit aus einem Methylpentit, der Inosit aus einem Hexit



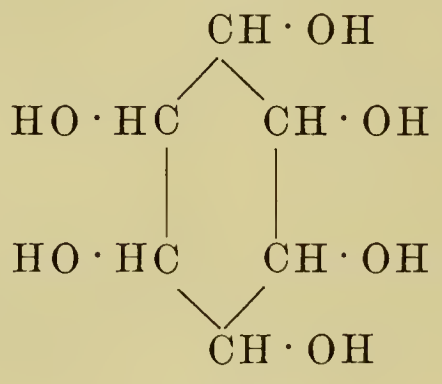
Methylpentit



Querzit



Hexit



Inosit

Von den aliphatischen Alkoholen aber dürfen wir wohl annehmen, daß sie aus den entsprechenden Zuckerarten durch Reduktion entstanden sind. Die Anhäufung der Zyklohexanole in den unreifen Samen, also zu einer Zeit, wo der Transport der Reservekohlehydrate zu den Früchten beginnt, weist auf die Abstammung aus Kohlehydraten hin.

Beim Reifen der Früchte verschwinden Querzit und Inosit (Vohl, Hilger), zu gleicher Zeit bildet sich das Phytin, d. h. der Inosit paart sich mit der Phosphorsäure und vielleicht auch der Querzit nach vorheriger Oxydation zu Inosit. Beginnt später der Samen (Helianthus annuus, Lathyrus sativus) zu keimen, so tritt, sowohl wenn das Keimen am Licht wie im Dunkeln erfolgt, wieder Inosit

auf[1]). Es scheint also das Phytin beim Keimen der Samen fermentativ gespalten zu werden. Im Stoffwechsel der wachsenden Pflanze verschwindet dann der Inosit zusammen mit den anderen Reservestoffen.

Über die Bildung des Inosits im Tierkörper ist nichts bekannt.

Führt man Inosit vom Darm aus ein (E. Külz) oder spritzt man ihn einem Kaninchen oder Hunde in eine Vene[2]), so geht ein Teil unverändert in den Harn über, z. B. von 4 g bei einem 2500 g schweren Kaninchen 0,9722 g, von 3 g bei einem 3 Kilo schweren Hunde 0,75 g. Ein nicht unbeträchtlicher Teil wird verbrannt.

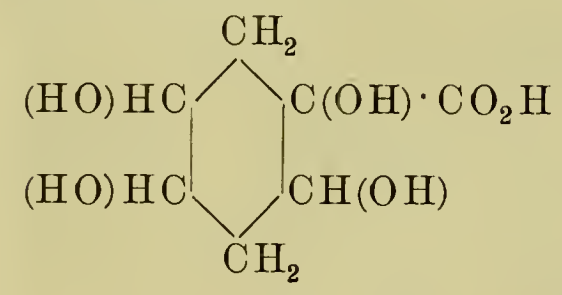
Das Phytin wird im Darm resorbiert und scheint vollkommen verbrannt zu werden[3]).

Wie der Abbau des Inosits beim Wachsen des Keimlings oder im Stoffwechsel des Tieres erfolgt, läßt sich nicht sagen. Vielleicht wird der Inosit zum Zucker oxydiert und wie dieser verbrannt. Dagegen scheint aber die Angabe von E. Külz zu sprechen, daß beim Diabetiker die Ausscheidung von Zucker durch Inosit nicht merklich gesteigert wird.

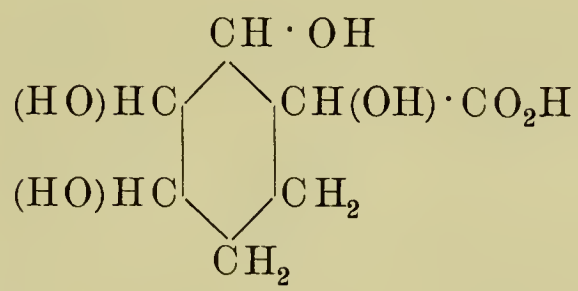
Die Spaltung durch Spaltpilze ist eine ähnliche wie beim Zucker; aus Querzit[4]) kann Buttersäure entstehen, aus Inosit Buttersäure und r-Milchsäure[5]). Letztere fand sich auch im Harn eines Kaninchens, dem große Mengen von Inosit unter die Haut gespritzt worden waren[6]).

2. Zyklohexanolkarbonsäuren.

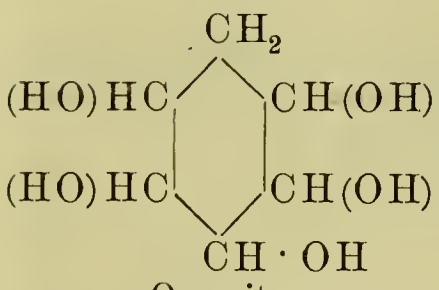
Außer den mehrwertigen Alkoholen des Hexanols finden sich im Pflanzenreiche weit verbreitet zwei Säuren, welche eine nahe Verwandtschaft zu diesen Alkoholen zeigen, die Chinasäure und die Shikimisäure



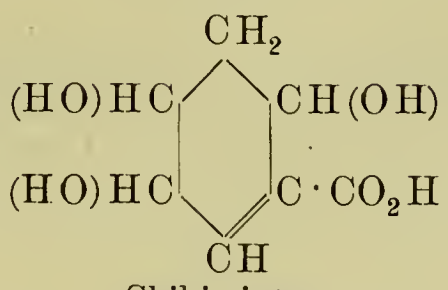
oder



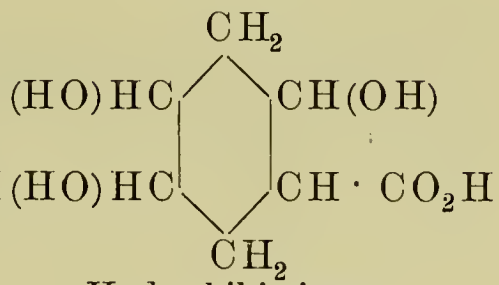
Chinasäure



Querzit



Shikimisäure



Hydroshikimisäure

1) M. Soave, Ref. Centralbl. f. Physiol. **20**, 772 (1906).
2) G. Giacosa, Jahresber. f. Tierchem. **35**, 81 (1905). P. Mayer, Biochem. Zeitschrift **2**, 392 (1907).
3) L. B. Mendel-Frank P. Underhill, The Americain Journ. of Physiol. **17**, 75 (1906). Oskar Horner, Biochem. Zeitschrift **2**, 428 (1907).
4) Fitz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 45.
5) H. Vohl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 984 (1876).
6) P. Mayer, Biochem. Zeitschr. **9**, 533 (1908).

Chinasäure $C_7H_{12}O_6$ findet sich in der Chinarinde an Alkaloide und Kalk gebunden, in Kaffeebohnen, im Heidelbeerkraut, im Wiesenheu u. a. In Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich, kristallisiert in Prismen vom Schmp. 161,5°. $[\alpha]_D$—43,9°. Sie liefert bei der trockenen Destillation Phenol, Hydrochinon, Benzoesäure und Salizylaldehyd, beim Schmelzen mit Kali oder Behandlung mit Brom Protokatechusäure, bei der Reduktion mit Jodwasserstoff Benzoesäure.

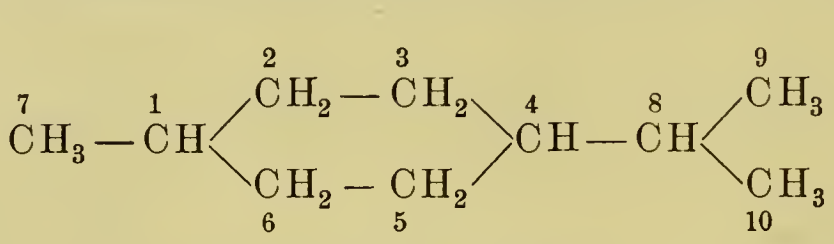
Die **Shikimisäure** wurde in den Früchten von Illicium religiosum und den echten chinesischen Sternanisfrüchten aufgefunden. Sie zeichnet sich durch ihre starke Linksdrehung, $[\alpha]_D-246{,}3^0$, aus, und geht sehr leicht in Derivate der aromatischen Reihe über.

Über das Verhalten der Chinasäure im tierischen Organismus geben die bisher vorliegenden Beobachtungen keine genügende Auskunft[1]). Daß man sie als eine der Substanzen betrachtet hat, aus der die in der Hippursäure der Pflanzenfresser enthaltene Benzoesäure entsteht, wurde früher erwähnt.

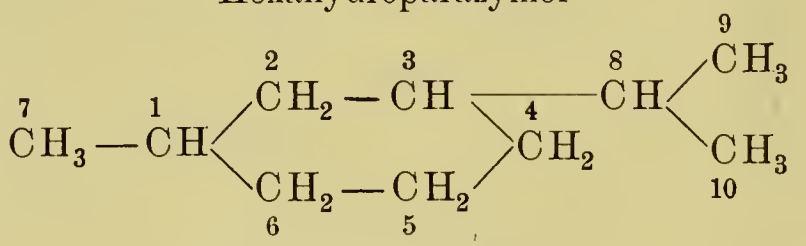
Für Pilze ist die Chinasäure ein guter Nährstoff. Aspergillus niger gedeiht nach Czapek auf chinasaurem Ammoniak fast ebensogut wie auf Traubenzucker.

3. Abkömmlinge der hydrierten Zymole.

Im Pflanzenreiche weit verbreitet sind Kohlenwasserstoffe, Ketone und Alkohole, welche das Kohlenstoffgerüst des Para- und Metazymols enthalten.

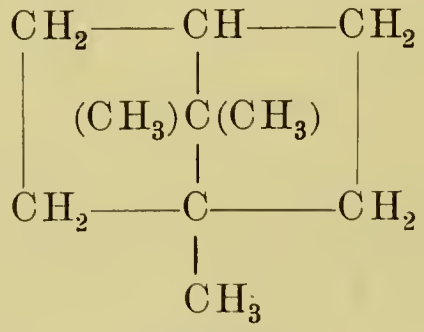


Hexahydroparazymol



Hexahydrometazymol

Man bezeichnet diese Körper als „monozyklische Terpenkörper", zum Unterschied von „bizyklischen Terpenkörpern", in denen, wie z. B. im Kampfer, eine „Brückenbindung" enthalten ist.



Kampfer

[1]) E. Stadelmann, Arch. f. experim. Pathol. **10**, 317 (1879). F. Hupfer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 302 (1903).

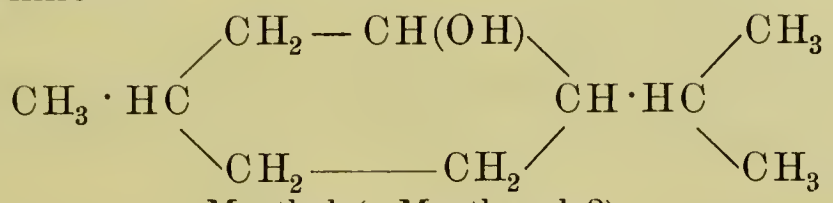
Die bizyklischen Terpenkörper finden sich im Pflanzenreiche häufig zusammen mit den monozyklischen.

Außer den Terpenkörpern finden sich in Pflanzen noch die „Sesquiterpene“ von der Formel $C_{15}H_{24}$ und „Hemiterpene“ von der empirischen Formel C_5H_8.

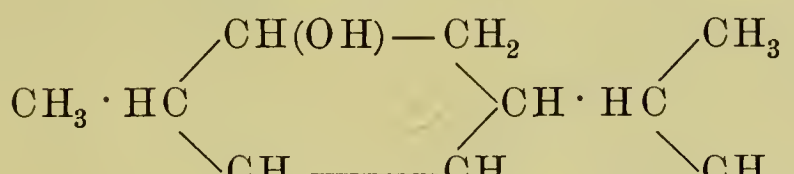
Wir wollen uns im folgenden einen kurzen Überblick verschaffen über einige der besser gekannten mono- und polyzyklischen Terpenkohlenwasserstoffe und die sich von ihnen ableitenden Alkohole und Ketone.

a) Monozyklische Terpenkohlenwasserstoffe.

Von den beiden Muttersubstanzen der Terpenkörper, dem Hexahydroparazymol und Hexahydrometazymol $C_{10}H_{20}$, läßt sich das erstere, auch p-Menthan genannt, durch Hydrierung von Parazymol oder durch Reduktion von Menthol mit Jodwasserstoff und Phosphor gewinnen.



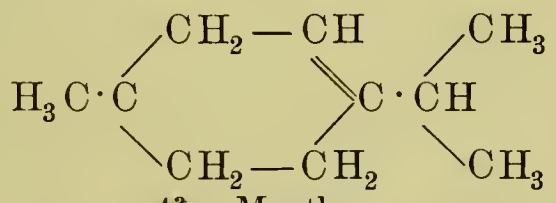
Menthol (p-Menthanol 3)



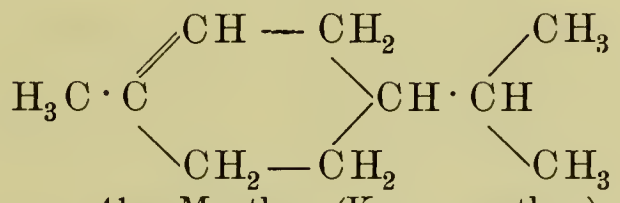
Karvomenthol (p-Menthanol 2)

Auch das Hexahydrometazymol, m-Menthan, ist dargestellt.

Durch Entziehung von Wasser entstehen aus dem Menthol und dem ihm isomeren Karvomenthol zwei isomere Tetrahydrozymole $C_{10}H_{18}$ (Menthene).



Δ^3 p-Menthen



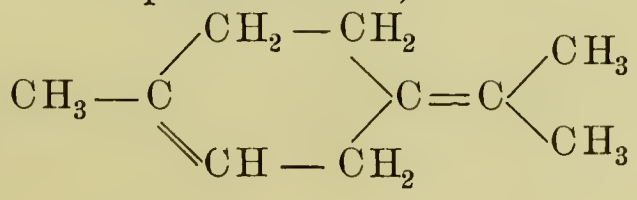
Δ^1 p-Menthen (Karvomenthen)

Δ^3 p-Menthen findet sich im Thymianöl und anscheinend auch unter den Kohlenwasserstoffen des Pfefferminzöls.

Die Dihydrozymole $C_{10}H_{16}$ (Menthadiene) bilden die Gruppe der Terpene im engeren Sinne. Sie enthalten zwei doppelte Bindungen, von denen beide im Kern oder eine im Kern, die andere in der Seitenkette liegen kann. Infolge der verschiedenen Lagerung der doppelten Bindung und durch Stereoisomerie können zahlreiche isomere Körper existieren.

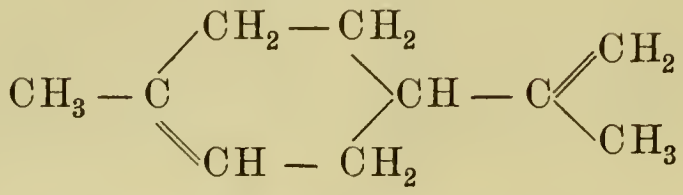
Zur Parareihe gehören die folgenden:

Terpinolen ($\Delta^{1\cdot4[8]}$ p-Menthadien)



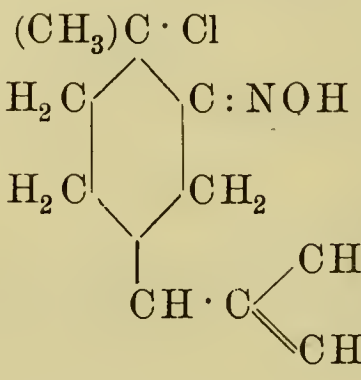
Es entsteht beim Kochen von Terpinol (Δ^1 Menthenol [8]) mit Oxalsäure u. a.

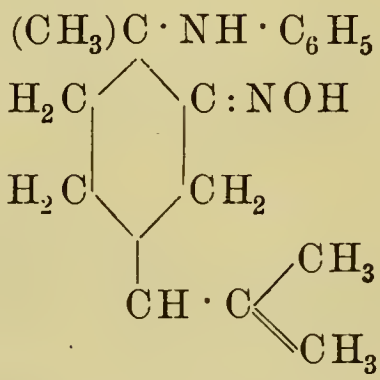
Limonen ($\Delta^{1\cdot 8}$ [9] p-Menthadien)



d-Limonen (Zitren, Hesperiden) findet sich sehr reichlich im Öl der Pomeranzen- und Orangenschalen, im Zitronen- und Bergamottöl, neben Karvon im Kümmelöl u. a. l-Limonen im Fichtennadelöl und im russischen Pfefferminzöl u. a. dl-Limonen (Dipenten) im russischen und schwedischen Terpentinöl und in den Destillationsprodukten des Kautschuks.

d- und l-Limonen bilden mit Salzsäure ölige Monochlorhydrate, mit Brom feste Tetrabromide. Dipenten bildet ein Dichlor- und Dibromhydrat. Besonders charakteristisch sind die Nitrosochloride, aus denen durch Umsetzung mit organischen Basen Nitrolbasen erhalten werden können.

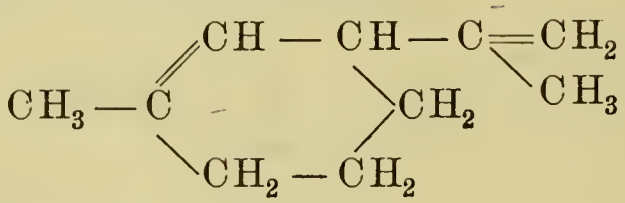




Andere Menthadiene der Parareihe, deren Konstitution noch nicht mit Sicherheit bekannt sind, sind das Terpinen und Phellandren, welche ebenfalls kristallinische Nitrosite bilden, sich aber trotz ihrer doppelten Bindungen nicht mit Brom und Salzsäure verbinden. Das i-Terpinen findet sich nur selten in ätherischen Ölen (z. B. Kardamomenöl). Das d-Phellandren findet sich im Bitter- und Wasserfenchelöl, l-Phellandren im australischen Eukalyptusöl, im Fichtennadelöl u. a.

Der Metareihe gehören an: das im schwedischen Kiefernöl und finnländischen Terpentinöl u. a. aufgefundene d-Sylvestren und das künstlich dargestellte i-Sylvestren (Karvestren).

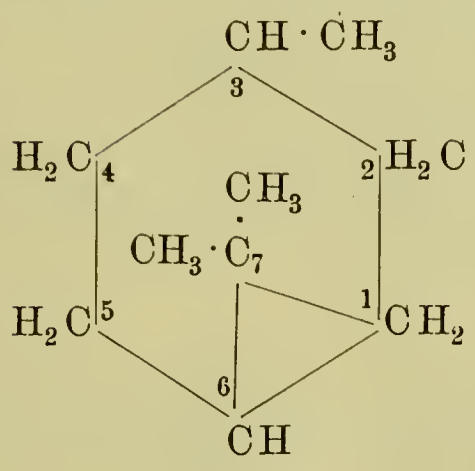
Sylvestren ($\Delta^{1\cdot 8}$ [9] m-Menthadien)



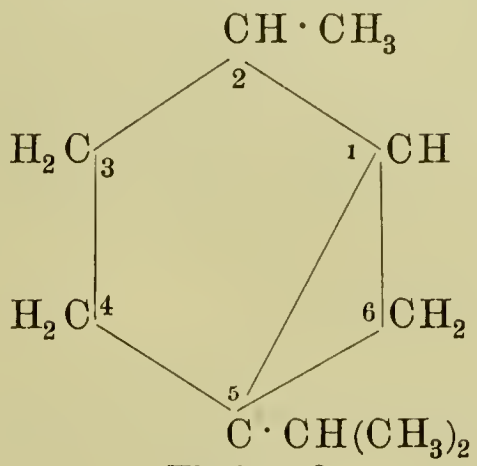
Es bildet wie das Dipenten ein Dichlorhydrat und Nitrosylchlorid.

b) Polyzyklische Terpenkohlenwasserstoffe.

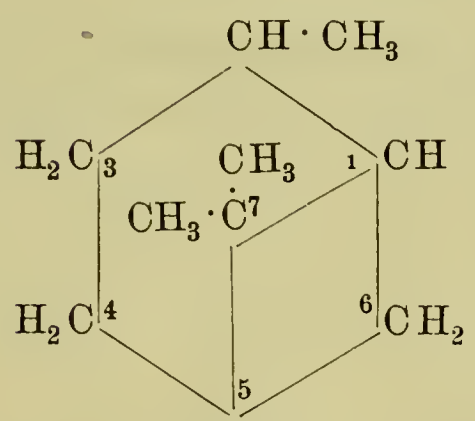
Die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe können je nach der Lage der „Brücke“ eine verschiedene Struktur haben, z. B.



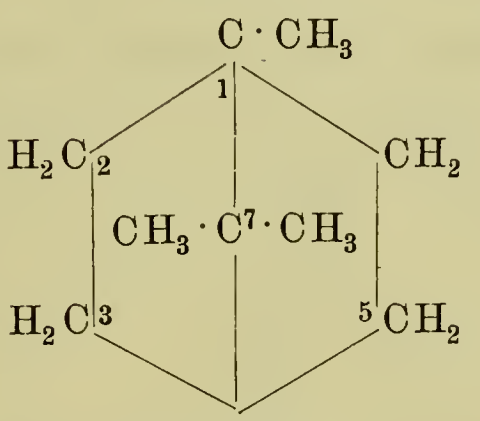
Karan



Thujan (?)

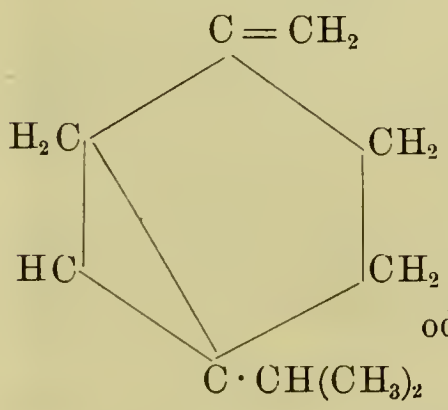


Pinan

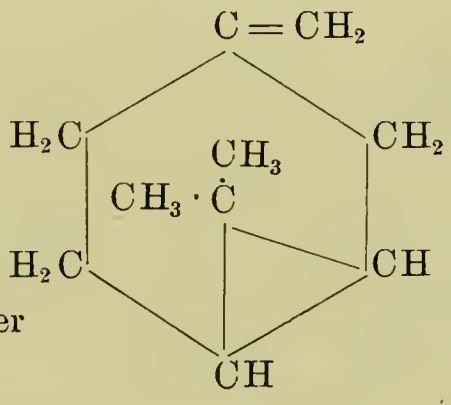


Kamphan

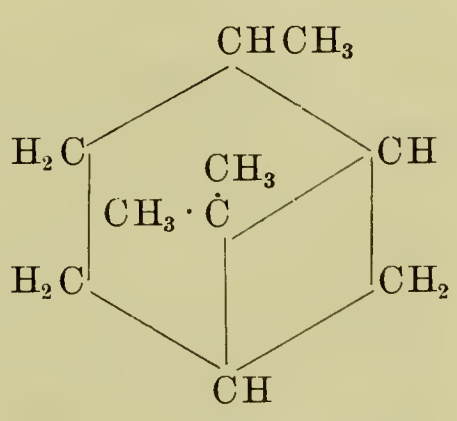
Von diesen gesättigten Kohlenwasserstoffen leiten sich einige in der Natur vorkommende ungesättigte Kohlenwasserstoffe ab, z. B. Sabinen aus Oleum Sabinae und Pinen.



oder



Sabinen



Pinen

Pinen ist ein wesentlicher Bestandteil der ätherischen Öle der meisten Nadelhölzer (insbesondere der Pinusarten) und der aus diesen durch Destillation mit Wasserdampf gewonnenen Terpentinöle. Das bei der Destillation zurückbleibende Harz bildet das Kolophonium. Pinen findet sich aber auch in vielen anderen ätherischen Ölen.

Es tritt in einer rechts- und einer linksdrehenden Modifikation auf. Das d-Pinen ist besonders im sibirischen Zedernnadelöl, im

deutschen, russischen und schwedischen Kiefernnadelöl und Kienöl, l-Pinen im französischen Terpentinöl enthalten.

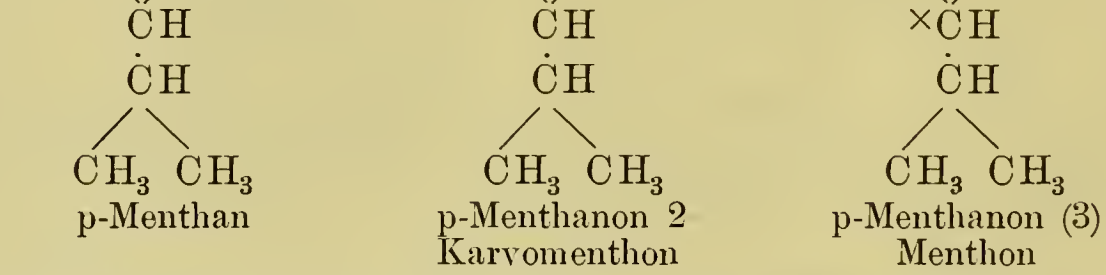
Das Pinen addiert Nitrosylchlorid. Das Pinennitrosochlorid bildet bei 103° schmelzende Kristalle. Es entsteht ähnlich den anderen eben erwähnten Nitrosochloriden, wenn ein Gemenge von Terpentinöl, Eisessig und Äthylnitrit in Eis gekühlt und in kleinen Portionen mit konzentrierter Salzsäure versetzt wird.

Die bekannte Eigenschaft des Terpentinöls, als Sauerstoffüberträger zu wirken, scheint darauf zu beruhen, daß sich im Terpentinöl beim Stehen an der Luft eine superoxydartige Verbindung des Pinens $C_{10}H_{16}\begin{matrix}O\\|\\O\end{matrix}$ bildet [1]).

Ungesättigte Kohlenwasserstoffe $C_{10}H_{16}$, die sich vom Kamphan und Fenchan ableiten, die Kamphene und Fenchene, sind in ätherischen Ölen noch nicht nachgewiesen.

c) Ketone und Alkohole der monozyklischen hydrierten Zymole.

Abkömmlinge des p-Menthans sind das Menthon und Karvomenthon.

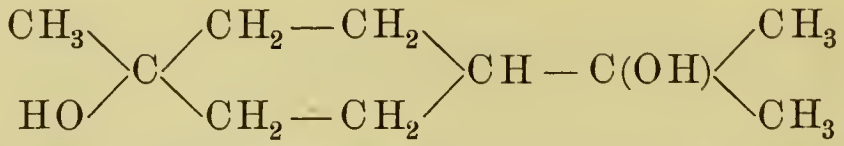


p-Menthan | p-Menthanon 2 Karvomenthon | p-Menthanon (3) Menthon

Das **Menthon** kommt als linksdrehende Verbindung im Pfefferminzöl und Bourbon-Geraniumöl vor; Karvomenthon ist bisher nur künstlich dargestellt worden.

Der dem Menthon entsprechende Alkohol, das **Menthol,** bildet als linksdrehende Modifikation neben Menthon und Kohlenwasserstoffen den Hauptbestandteil des Pfefferminzöls und läßt sich aus ihm durch Abkühlen kristallinisch erhalten.

Der zweiwertige, bitertiäre Alkohol des p-Menthans ist das **Terpin.**

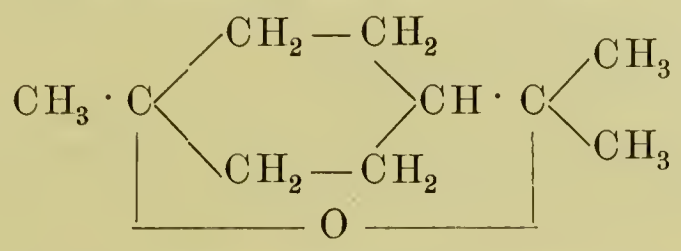


Es läßt sich leicht als das durch große Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnete Terpinhydrat $C_{10}H_{18}(OH)_2 + H_2O$ aus dem Ter-

[1]) Vgl. C. Harries-H. Neresheimer, Ber. d. deutch. chem. Ges. **41**, 38 (1908).

pentinöl durch Behandlung mit verdünnten Säuren gewinnen. Beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure entstehen aus ihm durch Abspaltung von 1 Molekül Wasser ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit einer doppelten Bindung und durch Abspaltung von 2 Molekülen Wasser Kohlenwasserstoffe mit zwei doppelten Bindungen (Dipenten, Terpinolen, Terpinen?) und ausser diesen noch das

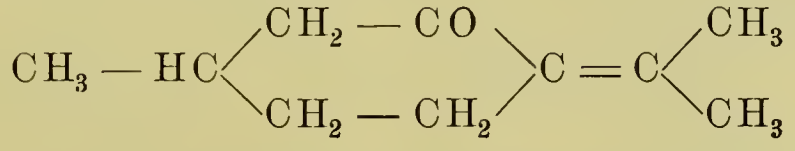
Zineol



Das Zineol $C_{10}H_{18}O$ (Eukalyptol, Kajeputol) findet sich besonders reichlich im Eukalyptusöl (von Eucalyptus globulus), dem Kajeputöl und Wurmsamenöl (Oleum cinae). Aus diesen Ölen erhält man das Zineol entweder durch Ausfrieren oder durch Einleiten von trockener Salzsäure. Mit dieser bildet es eine kristallinische Verbindung $C_{10}H_{18}O \cdot HCl$, aus der sich durch Destillation mit Wasserdampf das Zineol wieder erhalten läßt.

Vom p-Menthen leiten sich ab a) dem Menthon, b) dem Karvomenthon entsprechende Menthenone. Von den 14 möglichen strukturisomeren Verbindungen sei nur erwähnt das

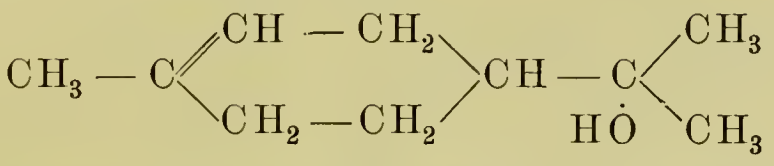
Pulegon $\Delta^{4(8)}$ p-Menthon (3)



Es bildet etwa 80% des im Handel befindlichen Poleyöls (Öl von Mentha pulegium), synthetisch aus Zitronellal (s. u.).

Den Menthenonen entsprechen ebensoviele sekundäre Menthenole, von denen bisher keines in der Natur gefunden wurde. Dagegen sind tertiäre p-Menthenole zum Teil weit verbreitet. Das wichtigste ist das Terpineol.

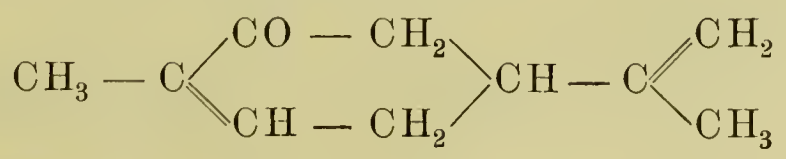
Terpineol Δ^{1} p-Menthenol (8)



Inaktives Terpineol ist im Kajeputöl, l-Terpineol im Niaouliöl, d-Terpineol im Kardamomenöl und Majoranöl gefunden worden; synthetisch aus Linalool bezw. Geraniol (s. u.).

Ein p-Menthadienon ist Karvon.

Karvon $\Delta^{6 \cdot 8(9)}$ p-Menthadienon (2)



wird als rechtsdrehende Verbindung neben d-Limonen aus Kümmelöl und Dillöl durch Fraktionieren gewonnen. Linksdrehendes Karvon findet sich im Krauseminzöl und Kuromojiöl. Es bildet mit Schwefelwasserstoff eine eigentümliche Verbindung, die sich durch Alkalien zerlegen läßt und zur Abscheidung des Karvons dient (s. S. 318).

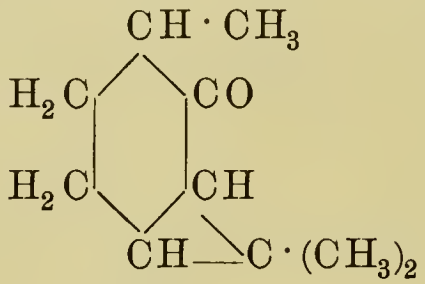
Die anderen natürlich vorkommenden Ketone werden zur Abscheidung aus den ätherischen Rohölen in ihre stets schön kristallisierenden Semikarbazone übergeführt.

$$\rangle CO + NH_2NHCONH_2 = \rangle C:N\cdot NHCONH_2 + H_2O$$

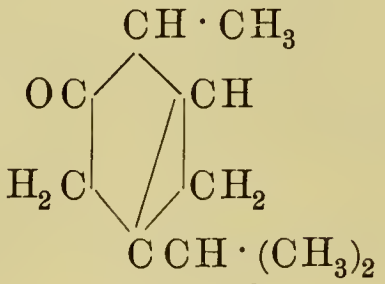
Diese lassen sich durch Säuren leicht wieder in ihre Komponenten spalten. Quantitativ gelingt dies meistens mit Phtalsäureanhydrid, indem man das zu spaltende Semikarbazon mit Phtalsäureanhydrid verreibt und Wasserdampf durchleitet.

d) Alkohole und Ketone der polyzyklischen hydrierten Zymole.

Einen Trimethylenring enthalten Karon und Thujon.



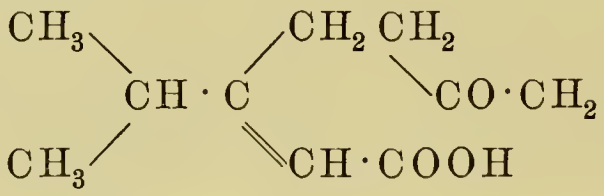
Karon



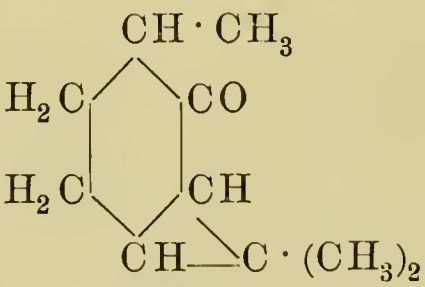
Thujon (?)

Das Karon ist bisher nur synthetisch gewonnen worden.

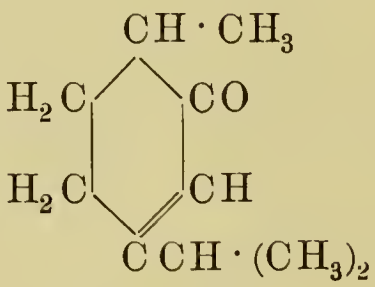
Thujon oder Tanazeton findet sich neben l-Fenchon im Thujaöl, sowie im Öl des Rainfarn (Tanacetum vulgare), aus letzterem wird es durch die Natriumbisulfitverbindung abgeschieden. Durch Oxydation mit Permanganat entstehen unter Sprengung der Ringe die α- und β-Thujaketonsäuren.



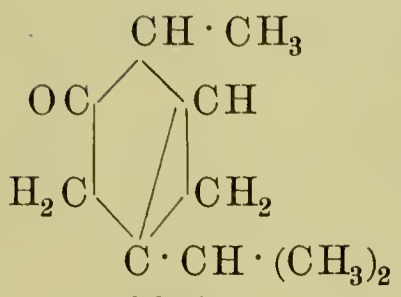
Beim Erhitzen auf 280° lagert sich Thujon ähnlich dem Karon in ein ungesättigtes monozyklisches Keton um.



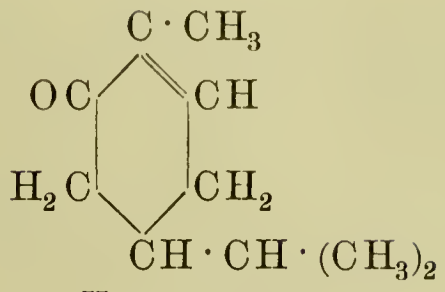
Karon



Karvenon

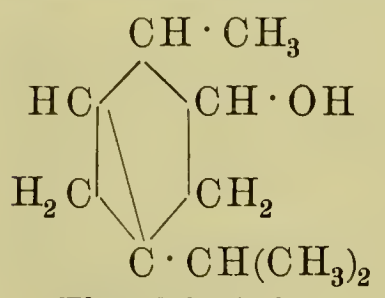


Thujon

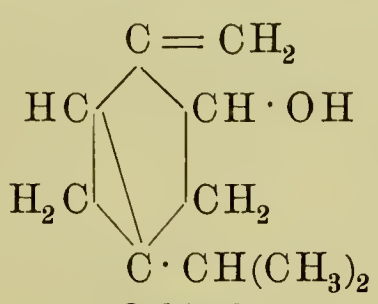


Karvotanazeton

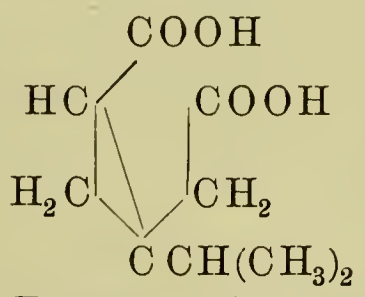
Durch Reduktion geht das Thujon über in Thujylalkohol, dem ein ungesättigter Alkohol, das Sabinol, zugehört; durch Oxydation mit Permanganat entsteht die α-Tanazetogendikarbonsäure.



Thujylalkohol



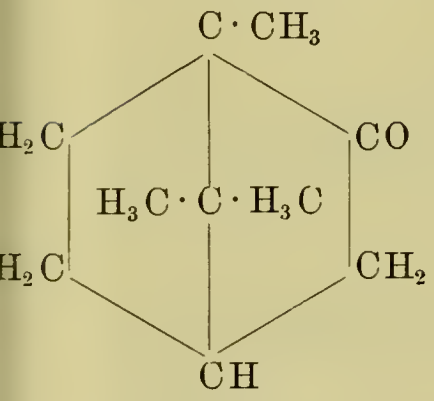
Sabinol



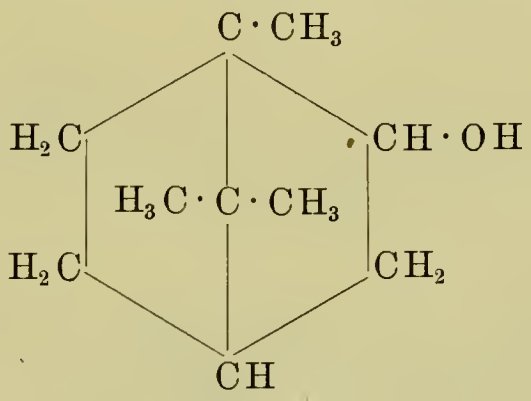
α-Tanazetogendikarbonsäure

Das **Sabinol** $C_{10}H_{15} \cdot OH$ ist im Sadebaumöl (Oleum Sabinae) als Essigester enthalten.

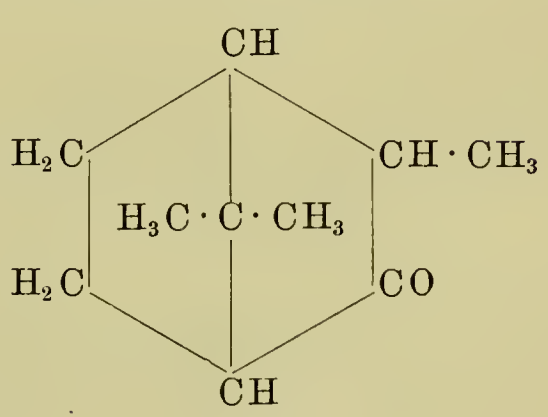
Sauerstoffverbindungen aus der Gruppe des Pinans haben bisher keine biologische Bedeutung. Um so wichtiger sind die Sauerstoffverbindungen der Kamphangruppe: Kampher, Borneol und Fenchon.



Kampher



Borneol



Fenchon

Der gewöhnliche **d-Kampher** $C_{10}H_{16}O$ (Japankampher, Laurineenkampher) ist der feste Bestandteil des Kampheröls. Er wird gewonnen durch Destillation des Holzes vom Kampherbaum (Cinnamomun camphora), einer in China, Japan, Formosa und Florida wachsenden Laurinee. Das Rohprodukt bildet schmutzig graue Körner, die durch Sublimation gereinigt werden. Er kristallisiert im hexagonalen System, sublimiert schon bei gewöhnlicher Temperatur, schmilzt bei 178,7° (korr)., siedet bei 209° unter 759 mm Druck und zeigt in 20%iger alkoholischer Lösung eine Rechtsdrehung von $[\alpha]_D$ — 44,2°, spez. Gew. 0,992 bei 10° C. In Wasser ist er nur sehr wenig löslich, leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol u. a.

l-Kampher (Matrikariakampher) ist im Öl von Matricaria Parthenium und Tanacetum vulgare enthalten.

i-Kampher entsteht durch Vermischen gleicher Mengen von d- und l-Kampher.

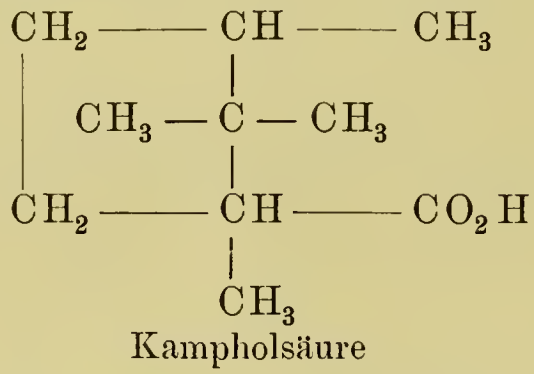
Borneol (Borneokampher) $C_{10}H_{17}OH$ ist der dem Kampher entsprechende sekundäre Alkohol. Er entsteht neben einem anderen Alkohol (Isoborneol) bei der Reduktion des Kamphers und zwar je nach dem angewandten Kampher in der d-, l- oder r-Modifikation. Durch Oxydation läßt er sich in Kampher zurückverwandeln.

d-Borneol findet sich in den Stämmen von Dryobalanops camphora, einer zur Ordnung der Zistifloren gehörigen Pflanze, ferner im Rosmarin- und Spicköl.

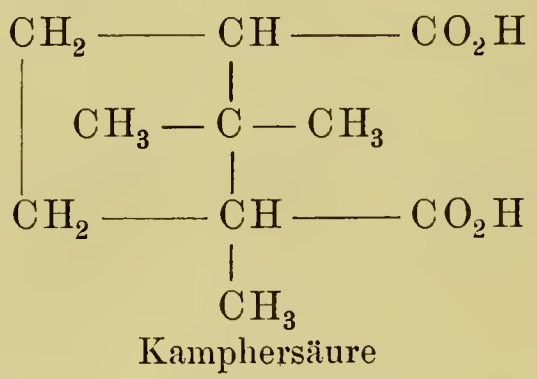
l-Borneol (Ngaikampher, Baldriankampher) in Blumea balsamifera, im Baldrianöl, als Fettsäureester in vielen Nadelholzölen.

Die Borneole kristallisieren aus Ligroin in glänzenden Tafeln des hexagonalen Systems. Der Geruch ist kampherähnlich, Schmp. 203—204°, Sdp. 212°, $[\alpha]_D$ + bezw. — 37,5° in 20%iger alkoholischer Lösung.

Der Kampher läßt sich durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge und Aufspaltung des Ringes zwischen CH_2 und CO zu Kamphol-säure oxydieren, durch Oxydation mit Salpetersäure entsteht die Kamphersäure.



Kampholsäure



Kamphersäure

Fenchon $C_{10}H_{16}O$ kommt als d-Fenchon im Fenchelöl, als l-Fenchon neben Thujon im Thujaöl vor.

4. Das Verhalten der zyklischen Terpenkörper im tierischen Organismus.

Das Verhalten der Terpenkörper bei ihrem Durchgange durch den tierischen Organismus ist nicht nur deshalb von Interesse, weil unter diesen Stoffen wichtige Arzneimittel enthalten sind, sondern auch weil wir aus dem Abbau dieser „hydrierten Benzolderivate" vielleicht gewisse Rückschlüsse auf den Abbau der Benzole im Tierkörper machen könnten.

Wir haben früher gesehen, daß gewisse aromatische Körper, die vom Darm aus aufgenommen werden, teils im Kern, teils in der Seitenkette oxydiert, den Körper verlassen, während gleichzeitig ein mehr oder weniger großer Anteil verbrannt wird. Bei aromatischen Körpern, die eine ganz bestimmt gebaute Seitenkette enthalten, wie z. B. Phenylalanin und Tyrosin kann diese Verbrennung eine vollkommene sein. Auch Mikroorganismen können diese aromatischen Körper vollkommen zu Kohlensäure und Wasser verbrennen.

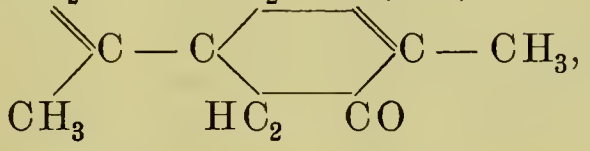
Mit Rücksicht auf die große Widerstandsfähigkeit, welche die aromatischen Substanzen gegen die stärksten Oxydationsmittel außerhalb des Organismus zeigen, war dieses biologische Verhalten ganz besonders auffällig.

Nun sind die hydroaromatischen Substanzen der Oxydation viel leichter zugänglich als die aromatischen, so daß man sich die Frage vorlegen kann, ob nicht bei der Verbrennung der aromatischen Substanzen im Organismus als Zwischenstufen durch Reduktion hydroaromatische Substanzen entstehen.

Die bisher vorliegenden Beobachtungen sind aber so spärlich, daß sie nach der letzten Richtung hin noch keine Schlüsse gestatten. Sie beziehen sich nämlich fast nur auf die gepaarten Glykuronsäuren, welche nach der Aufnahme der verschiedenen monozyklischen und polyzyklischen Terpenkörper im Harn auftreten. Diese enthalten einen Alkohol, der entweder mit dem eingegebenen Körper, wenn er selbst ein Alkohol war, identisch sein kann oder durch Kernoxydation aus dem eingegebenen Körper, Kohlenwasserstoff oder Keton, entsteht.

Von den Terpenalkoholen gehen unverändert durch den Organismus hindurch und paaren sich mit Glykuronsäure: Menthol [1]), Sabinol [2]), Borneol [1]), also Vertreter der verschiedenen Gruppen der Terpenkörper.

Ebenso wird der Alkohol



der aus Karvon durch Behandlung mit Barythydrat erhalten wird, als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden [3]).

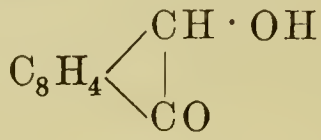
Eine Aufspaltung des Kernes ließ sich in diesen Versuchen nicht nachweisen. Im besonderen war die α-Tanazetogendikarbonsäure, welche aus Thujon durch Oxydation mit Permanganat entsteht und bei direkter Einfuhr den Organismus durchläuft, im Harn nach Darreichung von Sabinol nicht enthalten.

Für die Beurteilung der chemischen Vorgänge im Tierkörper ist weiter bemerkenswert, daß die Karbonylgruppe der hydrozyklischen Ketone nach den bisher vorliegenden Angaben im Tierkörper nicht reduziert zu werden scheint, obgleich die Reduktion mit chemischen Mitteln zum Teil ohne Schwierigkeit erfolgt. Es findet vielmehr eine Oxydation im Ring statt. Das Oxydationsprodukt paart sich mit Glykuronsäure. Untersucht sind Menthon, Pulegon, Karvon, Thujon. Von diesen Verbindungen liegen zum Teil die Analysen der gepaarten Glykuronsäuren vor; die betreffenden Alkohole sind nicht identifiziert.

---

[1]) E. Fromm-P. Clemens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. 385 (1901).
[2]) H. Hildebrandt, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 110 (1901). E. Fromm-P. Clemens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 251 (1903). E. Fromm, **41**, 243 (1904).
[3]) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 441, 452 (1902).

Nur aus der Glykuronsäure, die nach Eingabe von Kampher im Harn ausgeschieden wird, wurde der durch Oxydation gebildete Alkohol, das Kampherol $C_{10}H_{16}O_2$ kristallinisch dargestellt[1]). Es ist im Wasser löslich, dreht rechts, hat einen Geruch, der nicht an Kampher erinnert und liefert bei der Oxydation mit Salpetersäure Kamphersäure. Das Kampherol schmilzt bei 197°. Der durch Reduktion aus Kampherchinon erhaltene Oxykampher



besitzt einen Schmelzpunkt von 203—204°.

Eine dem Kampher ähnliche Oxydation erfährt auch das Fenchon.

Neben der Oxydation am Kohlenstoffring scheinen im Organismus auch Oxydationen der Seitenketten der aufgenommenen Ketone vorzukommen.

Auch die Kohlenwasserstoffe $C_{10}H_{16}$ werden zum Teil als gepaarte Glykuronsäuren ausgeschieden[2]). Es wurden untersucht d-Limonen, d-Phellandren, Sabinen, d-Pinen, d-Kamphen.

Aus den Kohlenwasserstoffen können hierbei auf verschiedene Weise Alkohole entstehen: Erstens durch Anlagerung der Elemente des Wassers an eine der doppelten Bindungen des Kernes oder der Seitenkette,

$$C_{10}H_{16} + H_2O = C_{10}H_{17} \cdot OH$$

oder durch Aufnahme von Sauerstoff, wobei auch dieser in den Kern oder in die Seitenkette treten könnte.

$$C_{10}H_{16} + O = C_{10}H_{15} \cdot OH$$

Der Nachweis, welche Verbindungen entstehen, ist schwierig. Nicht immer gelingt die Gewinnung der gepaarten Glykuronsäuren aus dem Harn. Eine besondere Schwierigkeit für die Feststellung der Natur des gebildeten Alkohols liegt ferner darin, daß bei dem Kochen mit Säuren, das für die Spaltung der gepaarten Glykuronsäuren erforderlich ist, die freiwerdenden Alkohole Wasser abspalten können. Oxyterpene gehen hierbei in Zymole über.

$$C_{10}H_{15} \cdot OH = C_{10}H_{14} + H_2O$$

Der Alkohol läßt sich also nicht unmittelbar bestimmen.

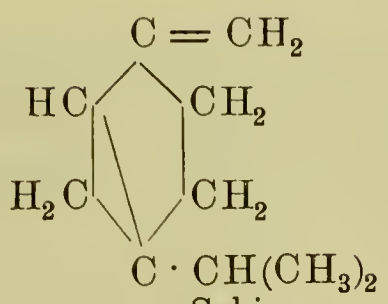
Neben den Alkoholen, die sich mit den Glykuronsäuren paaren, können aus den Kohlenwasserstoffen durch Oxydation von Methylgruppen auch Säuren entstehen. Das ist z. B. der Fall beim Limonen.

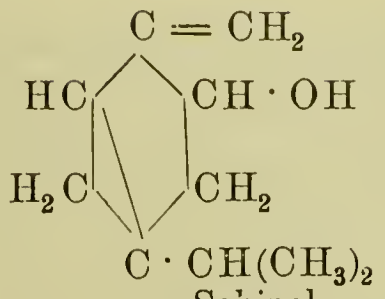
Sabinen wird zu einem Alkohol oxydiert. Er ist anscheinend nicht Sabinol, da bei der Oxydation der nach Eingabe von Sabinen und Sabinol ausgeschiedenen gepaarten Glykuronsäuren verschiedene Produkte entstehen.

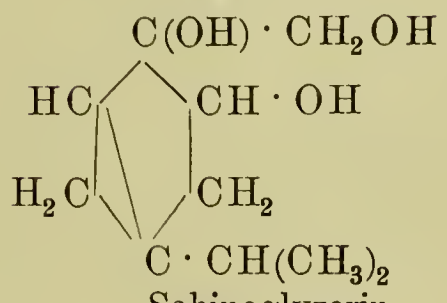
---

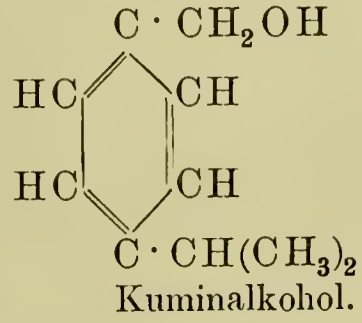
[1]) O. Schmiedeberg-H. Meyer. Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 422 (1879). P. Pellacani. Arch. f. experim. Pathol. **17**, 372 (1883).

[2]) H. Hildebrandt, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 110 (1901).


Sabinen


Sabinol


Sabinoglyzerin

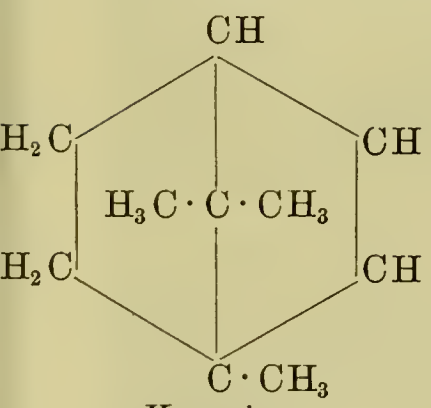

Kuminalkohol.

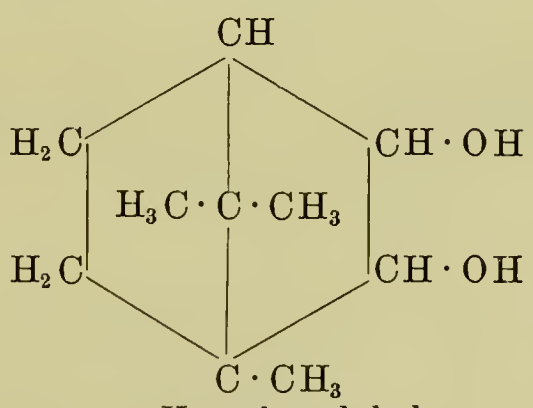
Möglicherweise entsteht nach Fütterung von Sabinen, vielleicht auch nach Fütterung von Sabinol das Sabinoglyzerin. Der Paarling, der aus der gepaarten Glykuronsäure nach Eingabe von Sabinol gewonnen wurde, lieferte beim Durchgang durch den Organismus Kuminsäure. Es konnte sich bei der Spaltung der Glykuronsäureverbindung unter dem Einfluß der Säure aus dem Sabinoglyzerin Kuminalkohol gebildet haben, der im Organismus zu Kuminsäure oxydiert wird.

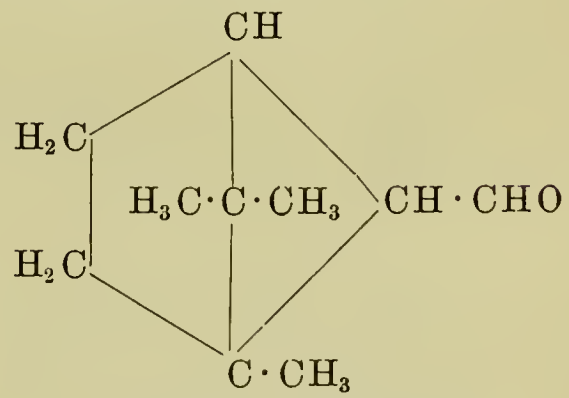
Nach Eingabe von Phellandren enthielt der Harn (gepaart mit Glykuronsäure?) ein schön kristallisierendes Phenol $C_{10}H_{14}O_2$, das vielleicht nach folgender Gleichung entstanden war.

$$C_{10}H_{16} + 3O = C_{10}H_{14}O_2 + H_2O$$

Das aus Kamphen entstehende Oxydationsprodukt erwies sich gegen Säuren als widerstandsfähig und ließ sich genauer charakterisieren. Der Bleiniederschlag, welcher die nach Aufnahme von Kamphen im Harn ausgeschiedene gepaarte Glykuronsäure enthielt, wurde mit Schwefelsäure angerührt und destilliert. Hierbei ging mit Wasserdämpfen ein Öl über, das sich als Kamphenilanaldehyd $C_{10}H_{16}O$ erwies [1]). Mit Disulfit bildete es eine prachtvoll kristallisierende Verbindung. Bei der Oxydation mit Permanganat entsteht aus ihm Isokamphenilansäure. Da der Kamphenilanaldehyd beim Kochen mit Säuren aus Kamphenglykol entsteht, so ist es wahrscheinlich, daß dieser zweiwertige Alkohol als gepaarte Verbindung im Harn enthalten war.


Kamphen


Kamphenglykol


Kamphenilanaldehyd.

[1]) E. Fromm, H. Hildebrandt, P. Clemens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 189 (1902).

Ein, wenn auch kleiner Teil der gepaarten Glykuronsäure ließ sich als Kaliumsalz isolieren und gab für Kamphenglykolmonoglykuronsäure stimmende Werte. Es erfolgt also in leicht verständlicher Weise die Oxydation des Kamphens an der Stelle der doppelten Bindung, in ähnlicher Weise, wie sich bei der Oxydation von Ölsäuren Dioxyfettsäuren bilden (s. S. 43).

Überblickt man diese Versuche, so sieht man, daß die untersuchten zyklischen Terpenkörper eine Ähnlichkeit mit aromatischen Phenolen und Kohlenwasserstoffen zeigen, insofern, als ein Eintritt von Sauerstoff in den Sechsring erfolgen, gleichzeitig aber auch eine Methylgruppe in der Seitenkette oxydiert werden kann. Produkte, die durch Aufspaltung des bezw. der Ringe entstehen, sind bisher nicht beobachtet worden, während solche auf chemischem Wege leicht und bei Stoffen wie Kampher in mannigfacher Weise erhalten werden. Beim Santalöl (aus ostindischem Sandelholzöl), das zu den Sesquiterpenen gehört, scheint die Abspaltung eines Ringes zu erfolgen[1]).

Beim Phellandren und anscheinend auch bei anderen Kohlenwasserstoffen tritt der Sauerstoff in den Kern, zugleich unter Herausnahme von Wasserstoff, so daß Benzolderivate entstehen.

Die Glykuronsäuren, in denen wir die Umwandlungsprodukte der Terpenkörper finden, enthalten einen oft nur geringen Teil der eingeführten Substanzen. Was aus dem Rest wird, ist unbekannt.

Im ganzen sind unsere Kenntnisse von dem Verhalten der Terpenkörper im tierischen Organismus noch recht unvollkommen. Besonders fehlen quantitative Bestimmungen, die uns zeigen, wieviel von den eingeführten Substanzen im Stoffwechsel zerstört werden und eine Antwort auf die Frage geben, ob hydrierte Benzole im Körper leichter verbrennen, als nicht hydrierte.

Terpenkörper mit offenem Ringe (Olefinische Kampherarten).

Die Terpenkörper, die wir im vorhergehenden Abschnitte kurz besprachen, sind Bestandteile der ätherischen Öle, der Balsame und Milchsäfte, die in den Pflanzen von bestimmten Zellen in ihrem Stoffwechsel gebildet werden. Sie sind für die Pflanzen von Nutzen, indem sie durch ihren Geruch, wie die ätherischen Öle und der Duft der Blumen als Anlockungsmittel für Insekten, als Abschreckungsmittel für Parasiten, oder wie die verharzenden Balsame und Milchsäfte zum Abschluß von Wunden, in manchen Fällen auch anderen ökologischen Zwecken der Pflanze dienen.

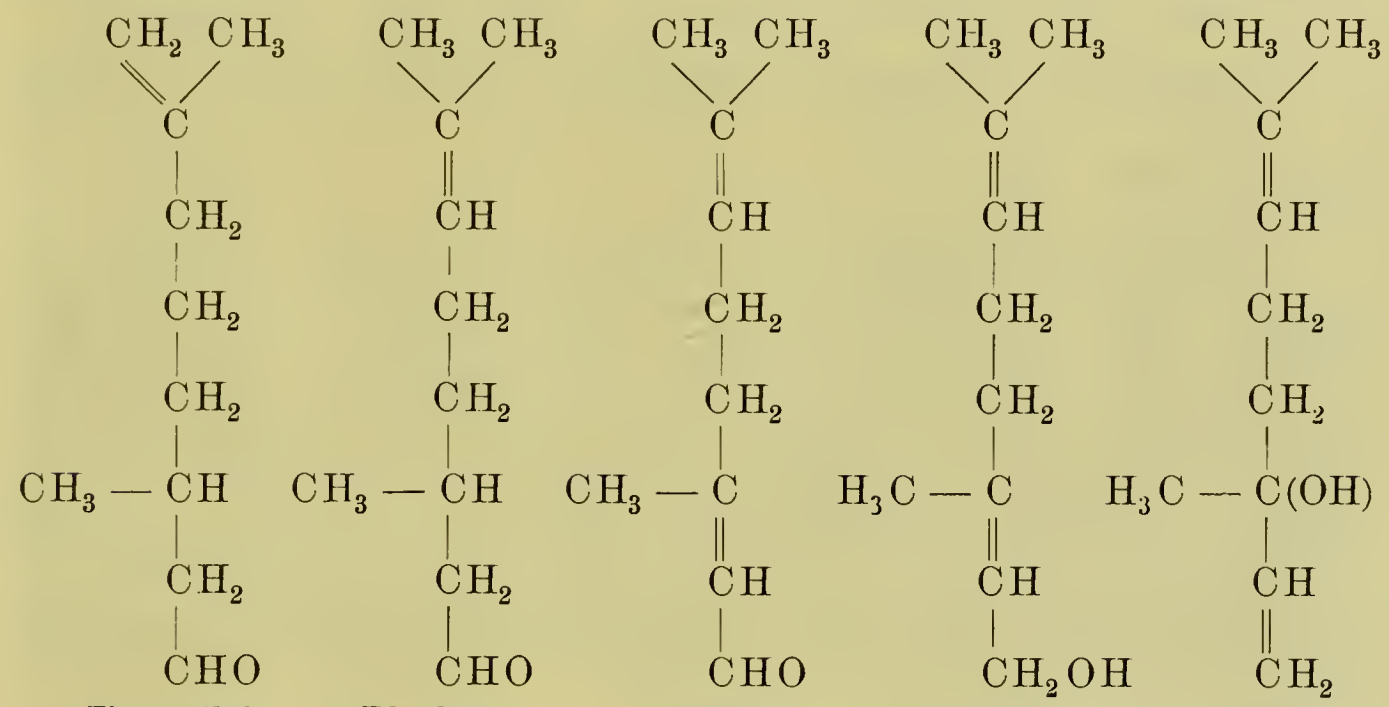
Dem Menschen liefern diese ätherischen Öle und ihre künstlich dargestellten Bestandteile die für kosmetische und andere Zwecke benutzbaren Riechstoffe. Aus den Balsamen der Nadelhölzer gewinnt man das Terpentinöl und Harz (Kolophonium). Beide sind enthalten in dem Produkt, das sich aus der verletzten Rinde der betreffenden

[1]) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 441 (1902).

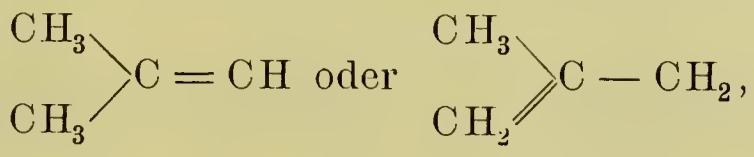
Pflanze nach außen entleert und unter dem Einfluß des atmosphärischen Sauerstoffes unter „Verharzung“ bereits Veränderungen erlitten hat. Beim Destillieren mit Wasserdämpfen geht das Terpentinöl über, im Destillationsrückstand bleibt das Harz. Die vielfache Verwendung der Harze zur Herstellung von Lacken, zum Einschluß von mikroskopischen Präparaten (Kanadabalsam) u. v. a. sei nur erwähnt.

Andere Balsame dienen als Arzneimittel, wie Kampher und Kopaiva-Balsam, Sandelholzöl, das Öl der Kawakawawurzel u. a.

Den Biologen aber interessiert es zu wissen, wie diese verschiedenen Stoffe, die chemisch nicht so verschieden und mannigfach sind, als man früher glaubte, in der Pflanze entstehen. Deswegen lohnt es sich, die folgende Gruppe einer Betrachtung zu unterziehen, welche in naher chemischer Beziehung zur Gruppe der Terpenkörper steht und zum Teil ebenfalls in Pflanzen gefundene Stoffe enthält, die Gruppe der aliphatischen Terpenkörper oder „olefinischen Kampherarten“.



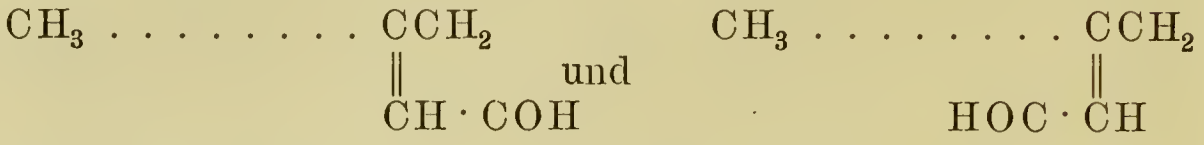
Die olefinischen Kampherarten enthalten wie die Terpenkörper 10 Kohlenwasserstoffe, vier von ihnen in der Gruppe



an dem tertiären Kohlenstoffatom haften 6 Kohlenstoffatome, von denen das vierte eine Methylgruppe trägt.

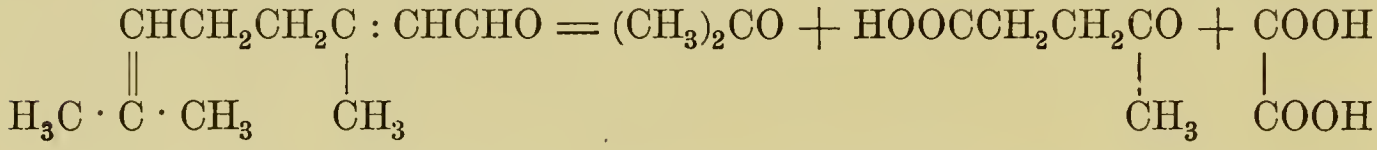
Von diesen Substanzen ist das Geraniol sehr weit verbreitet. Es findet sich im Geraniumöl von Andropogon Schoenanthus — Palmarosa — und Pelargoniumöl, bisweilen neben Linalool, aus dem es durch Einwirkung verdünnter organischer Säuren leicht entsteht. Linalool ist im Linaloeöl, Öl aus dem Holz einer Laurazee, sowie im Bergamottöl u. a. enthalten. Durch vorsichtige Oxydation entsteht aus dem Geraniol das Zitral. Dieses ist fertig gebildet in vielen

ätherischen Ölen (Apfelsinenschalen, Zitronenschalen) enthalten. Durch Reduktion läßt es sich wieder in Geraniol überführen. Vom Zitral existieren zwei Stereoisomere, Zitral a und b. Sie bilden mit Zyanessigsäure zwei verschiedene Kondensationsprodukte.

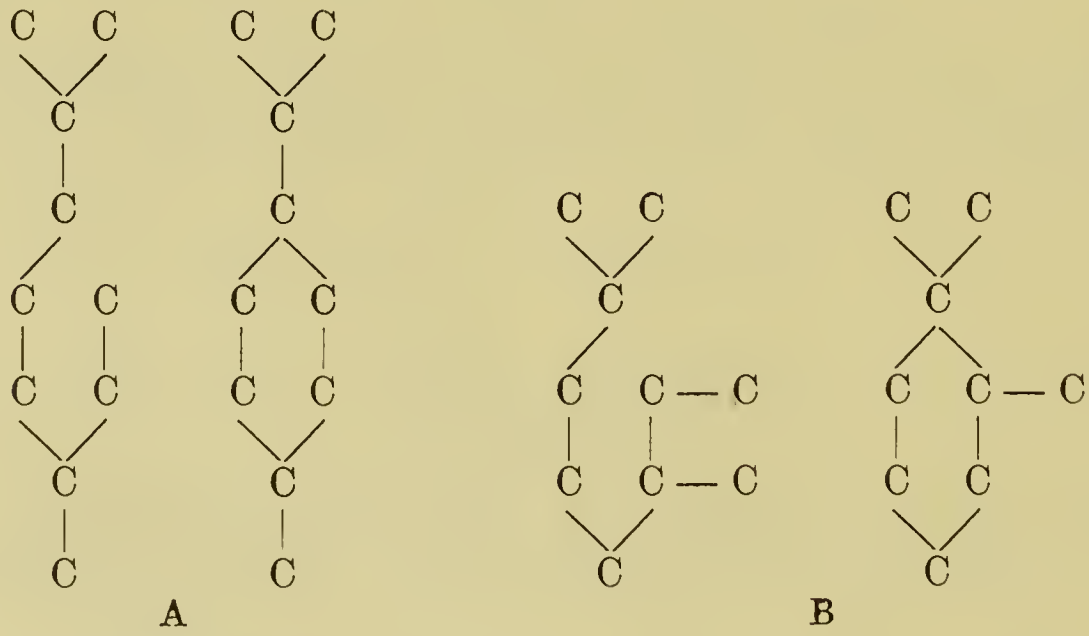


Durch weitere vorsichtige Oxydation entsteht aus ihm Geraniumsäure, durch stärkere Oxydationseinwirkung von Kaliumpermanganat entsteht aus Geraniol ein Molekül Isovaleriansäure. Die Isovaleriansäure, die sich in Pflanzen findet (vgl. S. 40), könnte also möglicherweise im Stoffwechsel über Geraniumsäure entstanden sein. Zitronellal ist im Zitronellaöl und neben Zitral auch im Zitronenöl enthalten.

Zitral zerfällt durch Oxydation in Azeton und Lävulinsäure.

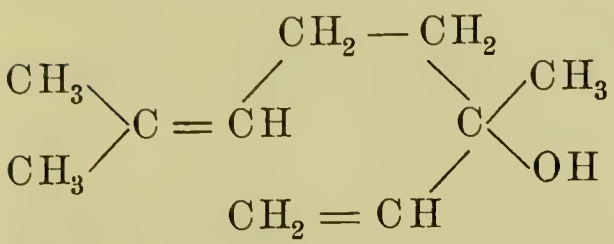


Die Kohlenstoffkette ist in diesen und anderen aliphatischen Körpern nicht, wie man nach der üblichen Schreibweise annehmen könnte, eine langgestreckte Kette, deren Glieder in einer Ebene liegen; ihre Glieder sind vielmehr unregelmäßig im Raume verteilt. Die Endglieder liegen einander nahe, etwa wie in einem „offenem Ringe“. Zu dieser Vorstellung sieht man sich veranlaßt durch die Erfahrung, daß die olefinischen Kampherarten sich unter dem Einfluß kondensierender Mittel in Körper mit einem Kohlenstoffsechsring überführen lassen und zwar erfolgt die Kondensation in zweierlei Weise.

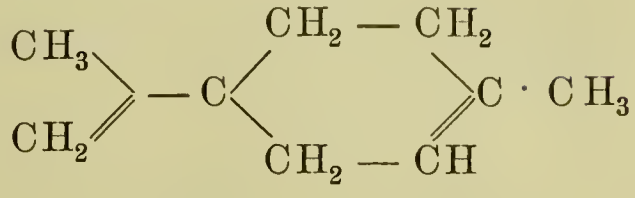


Nach A entstehen Abkömmlinge des p-Zymols, nach B solche des Tetrahydrobenzols.

Beispiele für solche Kondensationen sind folgende:
Linalool läßt sich in Dipenten (i-Limonen) überführen.

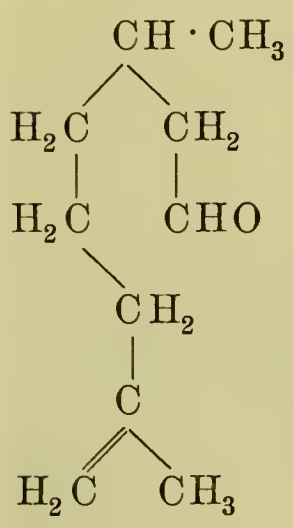


Linalool

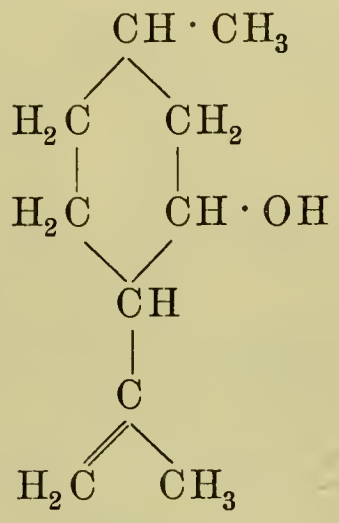


Dipenten.

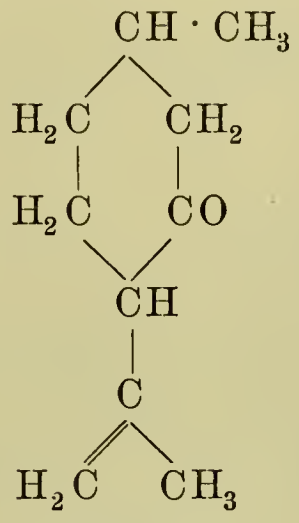
Aus Zitronellal entsteht durch Isomerisation Isopulegol, aus dem sich beiläufig bemerkt durch Oxydation Isopulegon und durch Einwirkung von Barythydrat Pulegon gewinnen läßt.



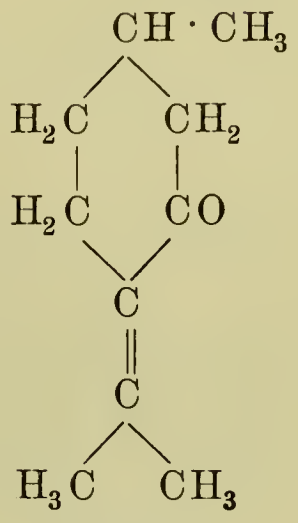
Zitronellal



Isopulegol



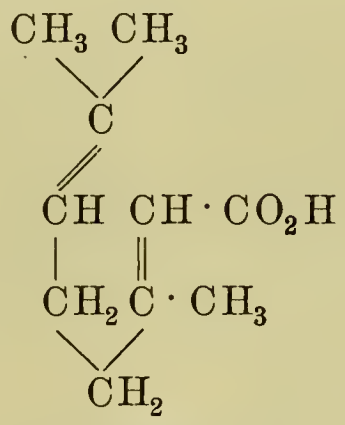
Isopulegon



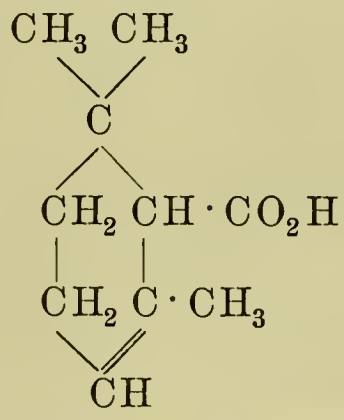
Pulegon

In diesen beiden Fällen erfolgt die Kondensation nach dem Schema A. Es entstehen Abkömmlinge des hydrierten p-Zymols.

Nach dem Schema B erfolgt die Kondensation der Geraniumsäure. Sie geht beim Digerieren mit 65—70 % Schwefelsäure bei einer Temperatur unter 0^0 in die isomere α-Zyklogeraniumsäure über, ein Verhalten, das man zum Nachweis der Geraniumsäure benutzen kann.



Geraniumsäure

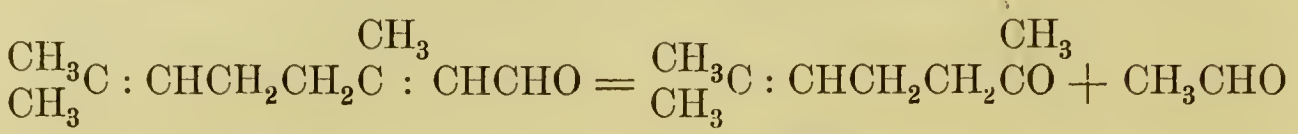


α Zyklogeraniumsäure.

Ähnlich verhalten sich andere Abkömmlinge des Zitrals, während das Zitral selbst p-Zymol liefert.

Von diesen rein chemischen Tatsachen führt uns zu den biologischen ein Körper, der aus dem Zitral durch Kochen mit Kalium-

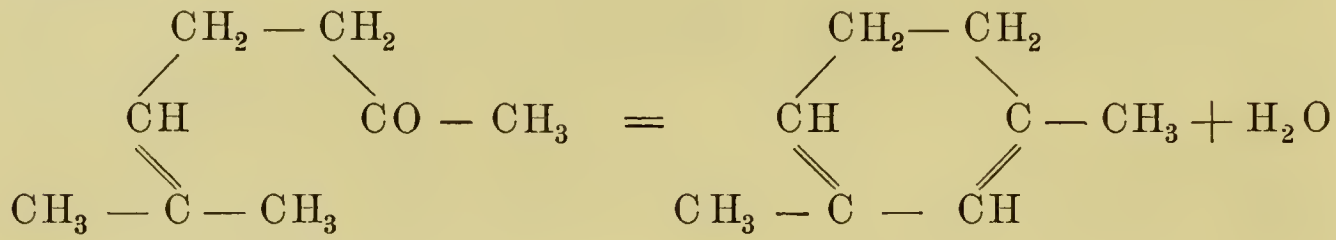
karbonat entsteht und sich in den Pflanzen als Begleiter des Zitrals, Geraniols und Linalools findet, das Methylheptenon.



Zitral — Methylheptenon

Das Methylheptenon kann in den Pflanzen ein Spaltungsprodukt des Zitrals sein, vielleicht aber auch ein Körper, aus dem durch Kondensation mit Azetaldehyd das Zitral entsteht.

Das Methylheptenon ist aber auch noch weiter von Interesse, da es selbst durch Kondensation leicht in aromatische Produkte übergeht.



Methylheptenon — Metadihydroxylol.

Es ist dies ein weiterer Hinweis auf die engen Beziehungen zwischen diesen aliphatischen Körpern und den Terpen- bezw. aromatischen Körpern. Solche Reaktionen können aber offenbar von großer Wichtigkeit für die Entstehung der aromatischen Substanzen in der Pflanze und weiter für die Entstehung der im Eiweiß enthaltenen aromatischen Kerne sein. Am letzten Ende müssen diese Terpenkörper mit offener Kette und Körper wie das Methylheptenon aus Kohlehydratresten entstehen, wenn wir an der für den Biologen einfachsten Annahme festhalten wollen, daß sich bei der Assimilation der Kohlensäure im Chlorophyllkörper nur Formaldehyd und seine Kondensationsprodukte bilden. Auf die Beziehung der Zuckerarten zu den mehrwertigen zyklischen Alkoholen wurde schon hingewiesen. Hier sei noch erwähnt, daß im Kautschuk der Dimethyläther des i-Inosits — der Dambonit —, vielleicht als Glykosid enthalten ist. Die Bestandteile des Kautschuks sind zwar noch nicht genügend erforscht, sie scheinen aber wesentlich olefinische Kampherarten und Terpenkörper zu sein. Hier kommt also Zucker zusammen vor mit einem Hexamethylenderivat und Körpern, die den hydroaromatischen Kern enthalten oder doch die Neigung haben, hydrierte Sechsringe zu bilden; ein Zusammenvorkommen, das die Vorstellung unterstützt, daß Abbauprodukte der Zuckerarten das Material für die Entstehung von olefinischen Kampherarten, hydroaromatischen und weiterhin aromatischen Körpern in der Pflanze bilden.

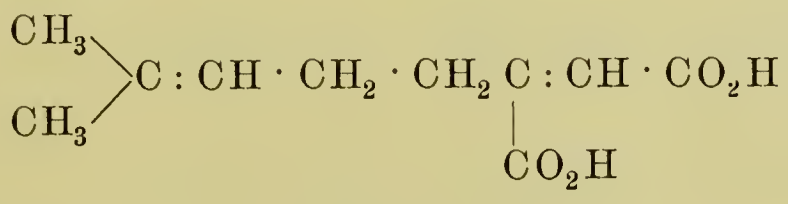
Auch das Verhalten der Terpenkörper mit offenem Ringe im Tierkörper ist nicht ohne Interesse[1]).

Nach Eingabe von Alkoholen (Linalool) und auch Aldehyden (Zitral b) treten hier ähnlich wie bei den zyklischen Terpenkörpern

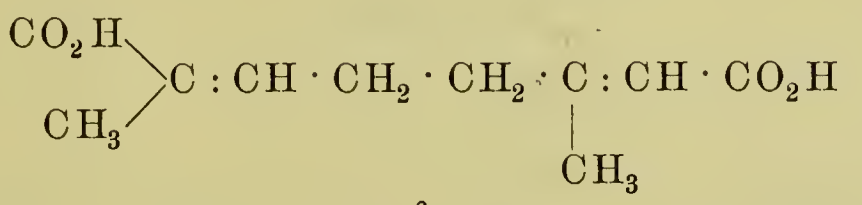
[1]) H. Hildebrandt, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 121 (1901); **46**, 261 (1901).

bepaarte Glykuronsäuren auf. Die Natur der an Glykuronsäure gegundenen Alkohole ließ sich bisher nicht feststellen.

Nach Eingabe von Zitral a entstanden in einer Menge von etwa 10 % der eingeführten Substanz 2 isomere, 2 basische Säuren $C_{10}H_{14}O_4$, von denen sich die eine (α) durch Kochen mit Säure in eine Zykloverbindung überführen ließ, die andere (β) nicht. Diesen Säuren kommen vermutlich die folgenden Formeln zu:



α



β

Dieselben Säuren wurden im Harn nach Eingabe von Geraniumsäure ausgeschieden.

Nach Fütterung von Zitronellol und Zitronellal traten keine den obigen ähnliche, 2 basische Säuren auf, ein bemerkenswerter Einfluß, welchen eine doppelte Bindung nicht nur auf ein in ihrer Nähe befindliches, sondern auch auf ein entfernteres Kohlenstoffatom ausübt.

Auch, wenn einmal die Ringbildung erfolgt ist, werden die entsprechenden Methylgruppen nicht mehr oxydiert. Es wird aber vom Zyklozitral und von der Zyklogeraniumsäure eine größere Menge verbrannt, als vom Zitral und von der Geraniumsäure. Die Ringschließung bedingt also sehr wesentliche Unterschiede in bezug auf das Verhalten dieser Körper im Stoffwechsel, ganz abgesehen davon, daß die zyklischen Körper weniger giftig sind, als die nicht zyklischen.

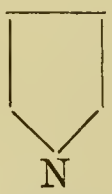
37. Kapitel.

Gruppe des Pyrrols.
Gruppe des Pyrazols.
Gruppe des Glyoxalins (Imidazols). 1. Glyoxaline. 2. Hydrierte Glyoxaline.

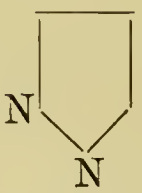
Im vorhergehenden Abschnitte sahen wir, mit welcher Leichtigkeit in gewissen Körpern, die eine längere Kette von Kohlenstoffatomen enthielten, sich 6 Kohlenstoffatome zu einem Ringe zusammenschlossen. Wir kamen zu der Vorstellung, daß in jenen Molekülen die Kohlenstoffatome nicht eine langgestreckte Kette darstellen, sondern unregelmäßig im Raume gelagert sind und sozusagen einen, an einer Stelle offenen Ring bilden. Wie in jenen Fällen ein Ring aus sechs Kohlenstoffatomen entsteht, so bilden sich in anderen Fällen durch Vermittelung eines Sauerstoff- oder Schwefelstoffatoms, besonders aber durch Vermittelung eines Stickstoffatoms Ringe von 5 oder 6 Atomen. Die Ringe enthalten dann neben Kohlenstoff noch ein oder mehrere Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Man bezeichnet Körper, die einen solchen Ring enthalten, wie bereits erwähnt wurde, als heterozyklische Körper.

Im folgenden werden wir eine Reihe von Stoffen betrachten, welche ein oder zwei Atome Stickstoff in einem Fünf- oder Sechsringe enthalten. Die Anordnung der Kohlenstoff- und Stickstoffatome ergibt sich aus folgenden Grundformen.

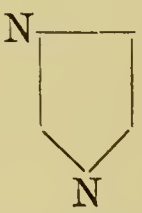
1. Fünfringe mit 1 und 2 Stickstoffatomen.



Pyrrol

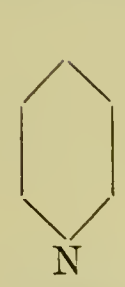


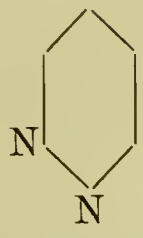
Pyrazol

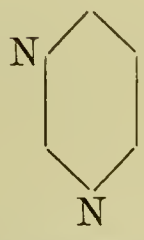


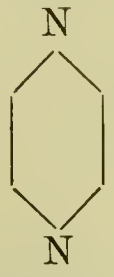
Glyoxalin
(Imidazol).

2. Sechsringe mit 1 und 2 Stickstoffatomen.

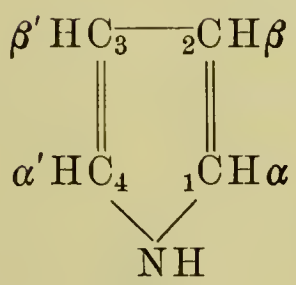

Pyridin

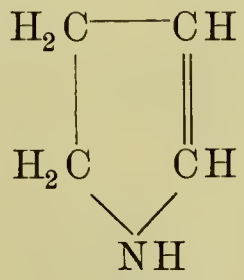

Orthodiazin (Pyridazine)

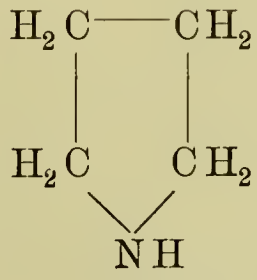

Metadiazine (Pyrimidine)


Paradiazine (Pyrazine)

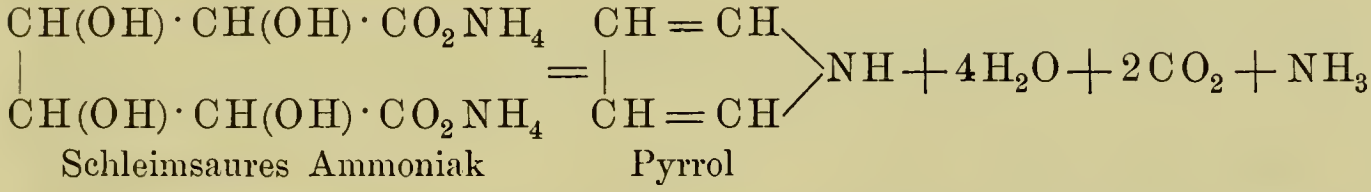
Gruppe des Pyrrols.


Pyrrol


Pyrrolin


Pyrrolidin

Pyrrol C_4H_5N entsteht bei der trockenen Destillation der Steinkohlen, der Knochen u. a., sowie bei der Destillation von schleimsaurem Ammoniak.


Schleimsaures Ammoniak Pyrrol

Das Pyrrol bildet eine dem Chloroform ähnlich, zugleich basisch riechende Flüssigkeit. Seine Dämpfe färben einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan feuerrot; mit Isatin und verdünnter Schwefelsäure entsteht ein tiefblauer Niederschlag. Die Verwertung der „Pyrrolreaktion“ wird eingeschränkt durch die Erfahrung, daß eine Reihe sehr verschiedenartiger Körper beim Erhitzen für sich bezw. unter Zusatz von Zinkstaub den Fichtenspan rötende Dämpfe liefert[1]).

Das Pyrrol ist ein Blutgift. Nach Aufnahme von Pyrrol gibt der Harn des Kaninchens beim Kochen Pyrrolreaktion. Im Körper des Hundes wird er anscheinend zu Oxypyrrol oxydiert. Die Ätherschwefelsäuren des Harns zeigen nach Eingabe von Pyrrol eine geringe Zunahme.

α-Pyrrolkarbonsäure $C_4H_4N \cdot CO_2H$ ist ungiftig. Sie geht unverändert durch den Körper hindurch[2]).

Hämopyrrol s. Kap. 43.

---

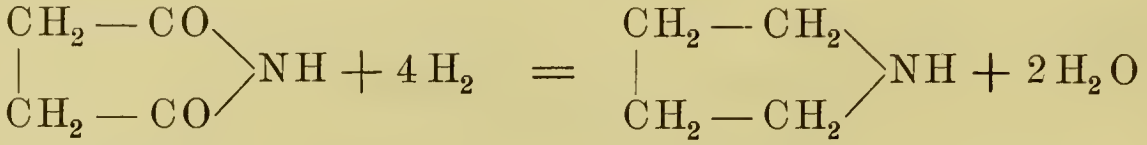
[1]) C. Neuberg, Festschrift f. E. Salkowski, Berlin 1904, 271.

[2]) J. Ginsberg, Über das Verhalten des Pyrrols u. einig. s. Deriv. im tier. Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg i. Pr. 1890.

Pyrrolabkömmlinge sind bisher in der Natur nicht gefunden worden. In Verbindung mit einem aromatischen Ringe begegneten wir dem Pyrrolringe im Tryptophan und seinen Abkömmlingen.

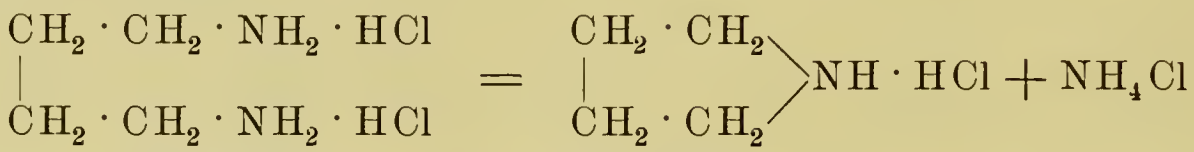
Pyrrolin C_4H_7N entsteht aus dem Pyrrol durch Reduktion mit Zink und Eisessig. Auch dies hat bisher keine biologische Bedeutung.

Pyrrolidin C_4H_9N entsteht aus Pyrrolin durch Reduktion mit Jodwasserstoff bei Gegenwart von rotem Phosphor, ferner bei der Reduktion von Succinimid mit Natrium in alkoholischer Lösung



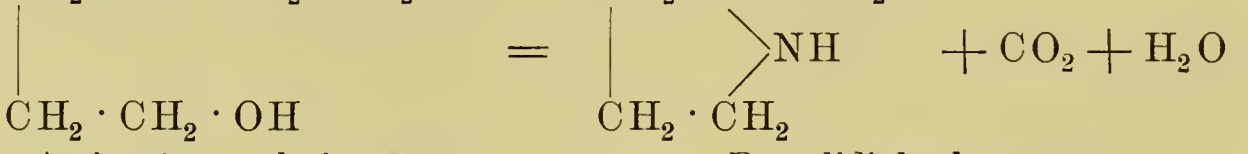
Succinimid — Pyrrolidin

sowie bei der trockenen Destillation von salzsaurem Tetramethylendiamin (Putreszin [1])



Putreszin — Pyrrolidin

Die **α-Pyrrolidinkarbonsäure** (Prolin) $C_4H_8N \cdot CO_2H$ entsteht, wie früher (S. 270) erwähnt wurde, durch Ringschließung aus α-Amino-δ-Oxyvaleriansäure



α-Amino-δ-oxyvaleriansäure — α-Pyrrolidinkarbonsäure

Das Prolin ist ein regelmäßiges Spaltungsprodukt der verschiedensten Eiweißstoffe.

Es ist sehr leicht löslich in Wasser, das optisch aktive auch löslich in absolutem Alkohol. Das Kupfersalz ist in Alkohol löslich und läßt sich durch Umkristallisieren aus Wasser reinigen. Das razemische Kupfersalz kristallisiert in blauen, glänzenden Blättchen, die sich beim Trocknen violett färben, an der feuchten Luft aber rasch wieder bläuen. Das Prolin wird aus schwefelsaurer Lösung durch Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag löst sich ziemlich leicht beim Kochen. Es bildet ein charakteristisches Pikrat. Das Phenylhydantoin des razemischen Prolins schmilzt bei 118°, das des optisch aktiven bei 144°.

Das aus Kasein gewonnene l-Prolin dreht $[\alpha]_D$ — 77,4° [2]). Dargestellt wurde es u. a. aus Gelatine [3]).

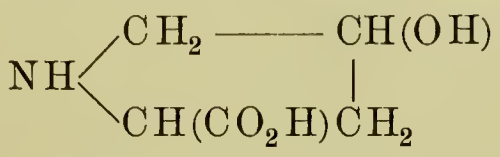
---

[1]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 544 (1907).
[2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 166 (1901).
[3]) E. Fischer-E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3071 (1904).

Aus einer Anzahl von Eiweißstoffen läßt sich bei der hydrolytischen Spaltung durch Säuren auch ein Oxyprolin darstellen.

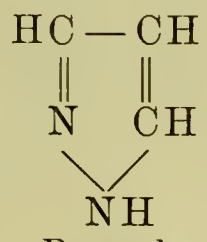
Das **Oxyprolin**, das von E. Fischer[1]) aus den Spaltungsprodukten des Leims gewonnen wurde, kristallisiert in prachtvollen, farblosen Tafeln $[\alpha]_D^{20} - 81{,}04^0$. Es zersetzt sich gegen 270^0 unter Aufschäumen und Bräunung; die hierbei entstehenden Dämpfe röten einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan durch Bildung von Pyrrol, ähnlich anderen Oxyaminosäuren. Es löst sich leicht in Wasser, sehr wenig in absolutem Alkohol, schmeckt sehr süß. Das Kupfersalz ist in Wasser leicht löslich, in Alkohol unlöslich. Phenylhydantoin Schmp. gegen 175^0.

Synthetisch sind zwei stereoisomere optisch inaktive γ-Oxyproline

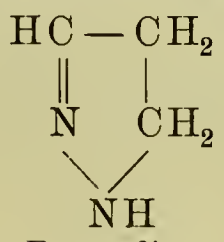


dargestellt[2]).

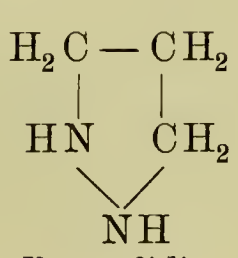
Gruppe des Pyrazols.



Pyrazol

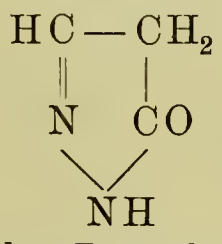


Pyrazolin

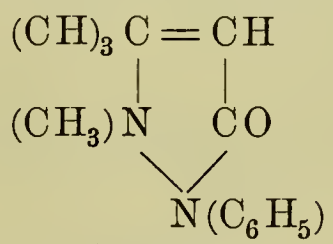


Pyrazolidin.

Pyrazole haben ein Interesse wegen ihrer Beziehung zu Arzneimitteln. Das Antipyrin ist 1 Phenyl 2—3 Dimethylpyrazolon 5.

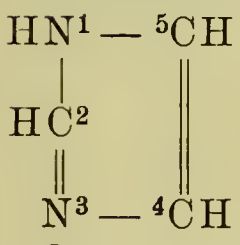


5 od. α-Pyrazolon

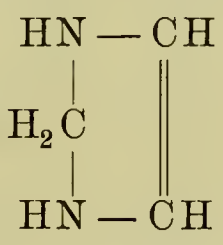


Antipyrin

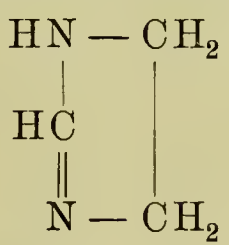
Gruppe des Glyoxalins (Imidazols).

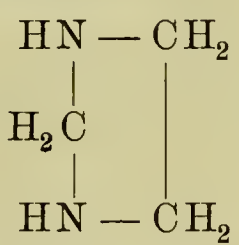


Glyoxalin



Dihydroglyoxaline





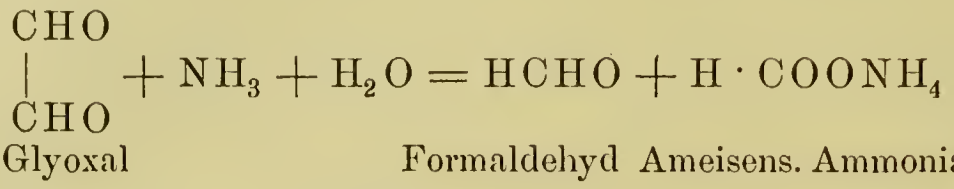
Tetrahydroglyoxalin.

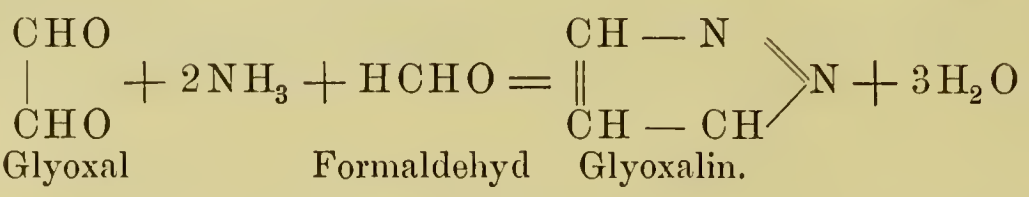
1. Glyoxaline.

Glyoxalin (Imidazol) entsteht durch Einwirkung von Ammoniak auf Glyoxal. Letzteres spaltet sich hierbei unter Wasseraufnahme

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2660 (1902).
[2]) H. Leuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 1937 (1895).

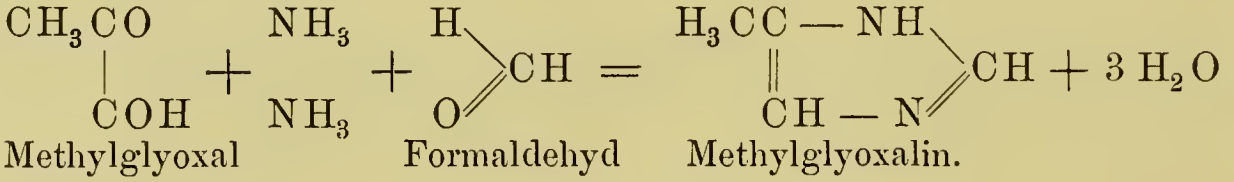
in Ameisensäure und Formaldehyd, wobei das Formaldehyd alsbald sich mit einem anderen Molekül Glyoxal und Ammoniak zu Glyoxalin kondensiert.



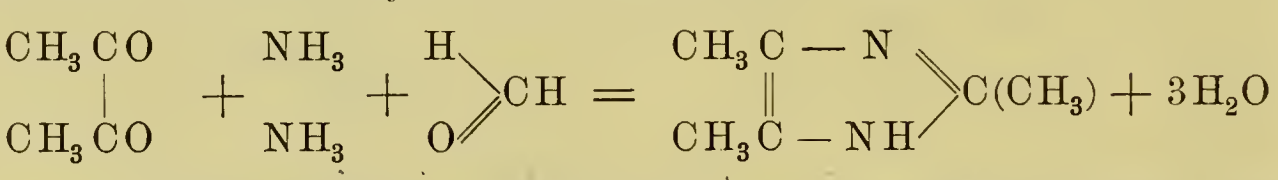


In ähnlicher Weise reagiert das Glyoxal bei Gegenwart von Ammoniak mit homologen Aldehyden der fetten und aromatischen Reihe unter Bildung homologer Glyoxaline.

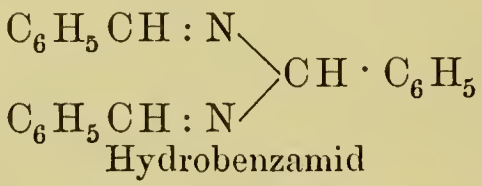
Von besonderem Interesse ist die Entstehung des Methylglyoxalins (Methylimidazols). Es bildet sich, wenn man eine Lösung von Zinkhydroxyd in Ammoniak auf Traubenzucker und gewisse andere Zuckerarten in der Kälte einwirken läßt[1]). Seine Entstehung kann man erklären durch die Annahme, daß bei der Zersetzung des Traubenzuckers Methylglyoxal, der Aldehyd der Brenztraubensäure und daneben, sei es aus diesem, sei es aus dem Traubenzucker, Formaldehyd entsteht, der dann mit ersterem nach folgender Gleichung reagiert

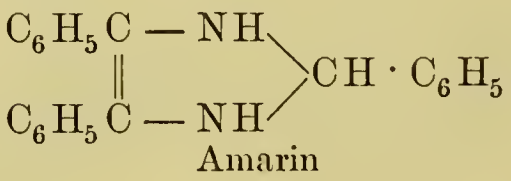


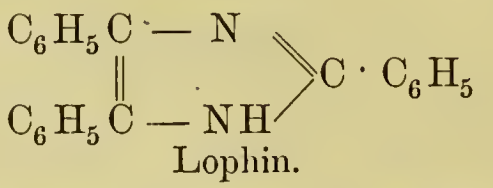
Ein Trimethylglyoxalin entsteht, wenn Diazetyl mit Ammoniak und Formaldehyd zusammenkommt



Diesem entspricht das Lophin, ein Triphenylglyoxalin, das neben dem sehr giftigen Amarin, einem Triphenyldihydroglyoxalin, bei der trockenen Destillation von Hydrobenzamid entsteht







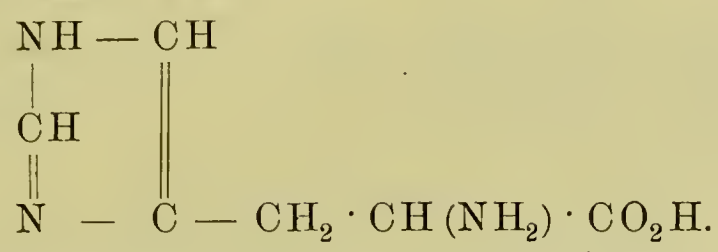
---

[1]) A. Windaus-F. Knoop, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 1166 (1905); **40**, 799 (1907). Katsuji Inouye, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1890 (1907).

Das Lophin hat die bemerkenswerte Eigenschaft, daß seine alkoholische Lösung beim Schütteln leuchtet. Es zersetzt sich hierbei langsam unter Oxydation und Bildung von Benzoesäure und Ammoniak. Man kann in diesem Vorgang eine Ähnlichkeit finden mit denjenigen chemischen Vorgängen, die das Leuchten mancher Seetiere, sowie der Leuchtkäferchen bewirken [1]).

Das wichtigste Glyoxalinderivat ist aber das Histidin. Es ist ein Glyoxalin(Imidazol)-alanin [2]).

Histidin



Das Histidin wurde von A. Kossel [3]) bei der Untersuchung der Spaltungsprodukte entdeckt, welche beim Kochen des Sturins (s. Kap. 45) mit Schwefelsäure entstehen. Zur selben Zeit wurde von Hedin aus den Spaltungsprodukten des Kaseins, welche man durch Kochen mit Salzsäure erhält, ein in gleicher Weise kristallisierender [4]) und gleich zusammengesetzter Körper gewonnen, von dem er vermutete, daß er mit Kossels Histidin identisch sei, eine Vermutung, die sich bald bestätigte [5]). Das Histidin ist ein ständiger Begleiter des Arginins und bildet sich mit ihm zusammen nicht nur bei der hydrolytischen, sondern auch bei der fermentativen Spaltung der Eiweißkörper, sowohl außerhalb des Körpers, wie im Stoffwechsel der tierischen und pflanzlichen Zellen.

Darstellung von Histidin [6]). In großen Rundkolben wird konzentrierte Salzsäure erhitzt und portionenweise Rinderblute eingegossen, bis zwei Teile Blut auf ein Teil Salzsäure zugegeben sind. Nach 10stündigem Kochen wird abgedampft, mit Soda bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und filtriert. Die weingelbe Flüssigkeit wird weiter mit Soda deutlich alkalisch gemacht, gekocht bis zum Aufhören der Ammoniakentwickelung, filtriert und mit Sublimat bei anhaltend schwach sodaalkalischer Reaktion ausgefällt. Der Niederschlag wird in einem Minimum von verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert und wieder vorsichtig mit Soda, wenig Sublimat und viel Wasser gefällt, gut ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrat scheidet sich beim Einengen Histidimonochlorid in derben, farblosen Kristallen ab. Ausbeute aus 10 Liter Blut 70—90 g Histidinmonochlorid.

Aus dem Chlorhydrat wird durch Schütteln mit Silberkarbonat die freie Base erhalten.

Histidin kristallisiert in großen, mehrere Millimeter langen Kristallen. Es zersetzt sich bei 253° unter starkem Aufschäumen. Seine wässerige Lösung wird durch Phosphorwolframsäure gefällt,

---

1) Radziejewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 70.

2) Herm. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 508 (1904). F. Knoop-Windaus, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144 (1906).

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176 (1896).

4) Ebenda S. 191.

5) Max Bauer ebenda 285.

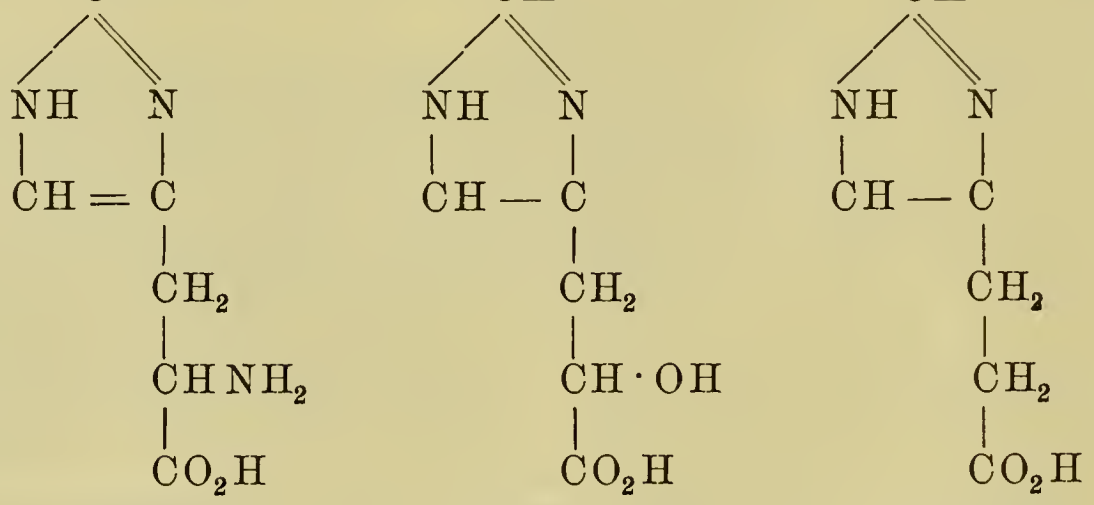
6) D. Lawrow, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 101 (1901). Herm. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 508 (1904). Sigm. Fränkel, Monatsh. f. Chem. **24**, 229 (1903). F. Knoop, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 115 (1907).

die Fällung löst sich im Überschuß der Phosphorwolframsäure. Versetzt man die Lösung der freien Base oder des Nitrats mit Silbernitrat und vorsichtig mit Ammoniak, Natronlauge oder Barytwasser, so entsteht, ähnlich wie beim Arginin, der Niederschlag einer Silberverbindung. Das Histidin bildet zwei Chlorhydrate $C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl + H_2O$ und $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2HCl$, ferner ein gut kristallisierendes Nitrat $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2HNO_3$, gut kristallisierende Platin- und Silbernitratdoppelsalze.

Histidin dreht links $[\alpha]_D$ — 39,74; die salzsaure Lösung dreht schwach rechts und ihre Drehung nimmt wie beim Arginin mit dem Gehalt an Salzsäure zu.

Histidin gibt Weidels Pyrimidinreaktion (s. S. 556) und reagiert in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure unter Bildung eines Farbstoffes, der in saurer Lösung rein orange, in alkalischer dunkelkirschrot gefärbt ist, eine Reaktion, die von allen anderen sonst bekannten Eiweißspaltungsprodukten nur das Tyrosin zeigt. Monobenzoylverbindung Schmp. 230°. Dinaphtalinsulfohistidin Schmp. 149,5°.

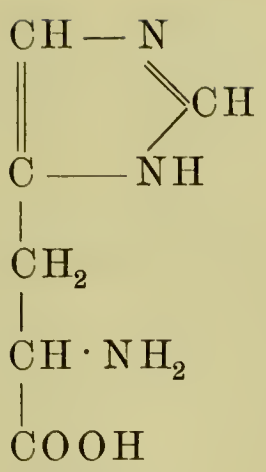
Durch Einwirkung von Silbernitrit auf Histidinchlorid entsteht das Oxydesaminohistidin; dieses läßt sich zu einer Säure reduzieren, die mit synthetisch dargestellter Imidazolpropionsäure identisch ist.



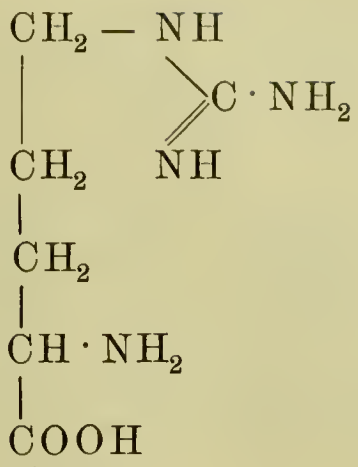
Histidin — Oxydesaminohistidin — Imidazolpropionsäure

Wenn wir annehmen dürfen, daß das Histidin, welches bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißes entsteht, in seinem Molekül vorgebildet war, so wäre noch die Frage zu entscheiden, wie das Histidin in den Pflanzen beim Aufbau des Eiweißes entsteht. Beantworten läßt sie sich nicht; man wird aber an eine Kondensation denken, ähnlich denen, die bei den oben erwähnten Synthesen anderer Glyoxalinderivate erfolgen.

Hinzuweisen wäre auch auf eine mögliche Beziehung zwischen Histidin und Arginin.



Histidin



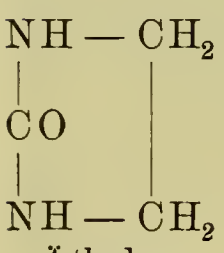
Arginin

2. Hydrierte Glyoxaline.

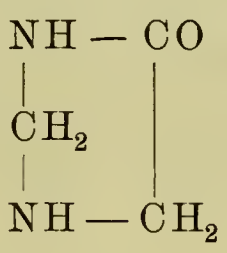
Ein Dihydroglyoxalin ist das oben erwähnte Amarin, sowie das m-Methyldihydroglyoxalin $\overline{CH_2CH_2NHC(CH_3):N}$, das unter der Bezeichnung Lysidin in den Handel kam und wegen seiner Fähigkeit, mit Harnsäure ein leicht lösliches, schön kristallisierendes Salz zu bilden, als Mittel gegen die Gicht — allerdings nicht mit großem Erfolge — empfohlen wurde [1]).

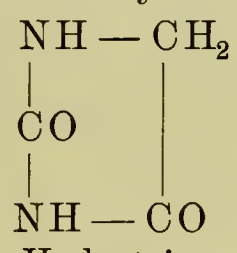
Als Tetrahydroglyoxaline und zwar als Ketone sind eine Reihe von Körpern aufzufassen, die man bisher meist zusammen mit Abkömmlingen des Harnstoffs behandelt hat. Es sind folgende Ketone des Tetrahydroglyoxalins möglich und bekannt.

Ketone des Tetrahydroglyoxalins.

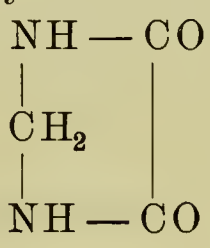


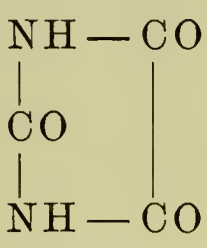
Äthylenharnstoff





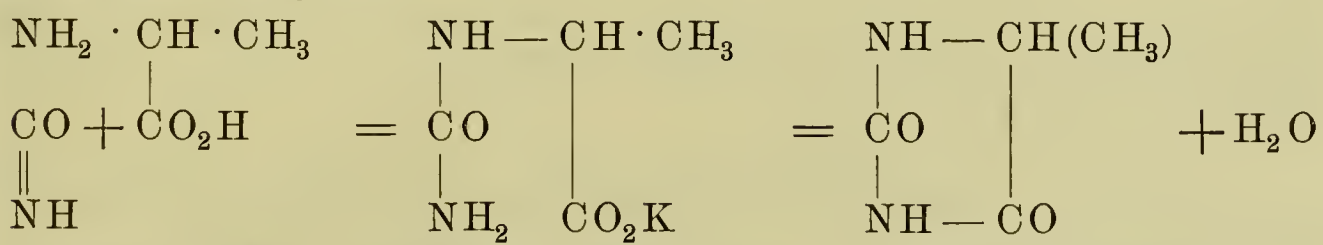
Hydantoin





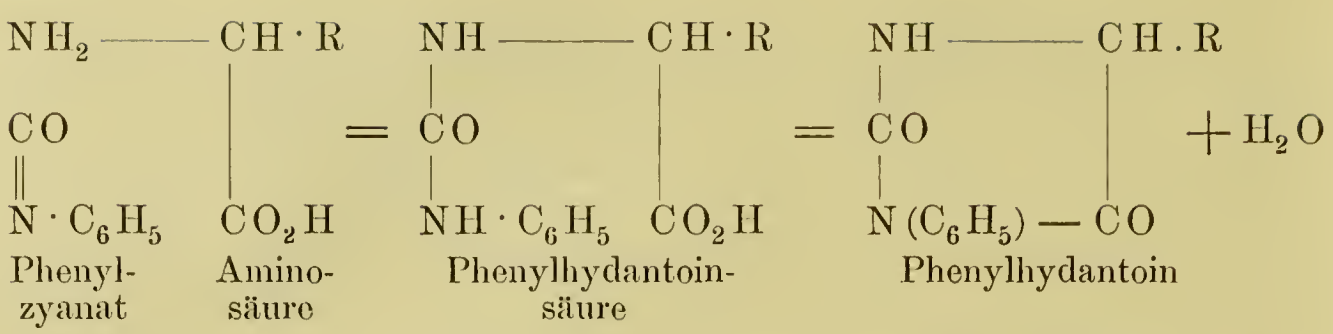
Parabansäure

Von diesen Ketonen ist das Hydantoin schon früher erwähnt worden, ebenso wie eine Reihe seiner Derivate, von denen wir besonders den Phenylhydantoinen (und Phenylthiohydantoinen) begegneten als Körpern, die zur Charakterisierung der Aminosäuren dienen. Es entstanden durch Anlagerung von Phenylzyanat (bezw. Phenylthiozyanat) Säuren, die beim Erwärmen mit Salzsäure in die Anhydride übergehen.

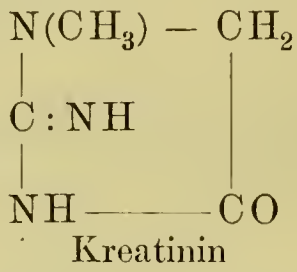


Zyansaures Kalium — Alanin — α-Methylhydantoinsäure (Laktursäure) — α-Methylhydantoin

[1]) E. Ladenburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2952 (1894). E. Klingenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1173 (1895).



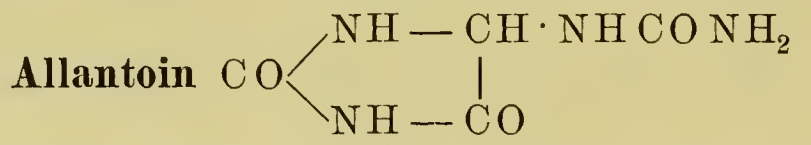
Als ein Abkömmling eines Methyltetrahydroglyoxalins läßt sich auch das Kreatinin betrachten.



Kreatinin

Diese Einreihung des Kreatinins unter die Glyoxaline ist nicht ohne Bedeutung für die Frage nach seiner Entstehung im Tierkörper. Bisher nimmt man an (s. o. S. 348), daß im Stoffwechsel Kreatin entsteht und aus ihm das Kreatinin, und insofern mit Recht, als man überwiegend im Muskel Kreatin findet und zeigen kann, daß Kreatinin sich erst sekundär aus ihm bildet. Vielleicht führt aber doch der Weg zu ihm über Kreatinin. Wäre dies der Fall, so lägen auch hier zwei Möglichkeiten vor: synthetische Bildung oder Bildung aus einem Spaltungsprodukt des Eiweißes. Im ersteren Falle wäre an eine Glyoxalinsynthese zu denken, im letzteren hätte man auf ein dem Histidin vielleicht ähnliches Spaltungsprodukt zu fahnden.

Ein Harnstoffderivat des Hydantoins ist das Allantoin.



Das Allantoin $C_4H_6O_3$ ist ein normaler und anscheinend konstanter Bestandteil des Harns des Menschen (?) wie der Tiere [1]), sowohl der Fleisch- wie der Pflanzenfresser, der auch im Hunger nicht verschwindet [2]). Im Harn jugendlicher Individuen scheint seine Menge größer zu sein als bei Erwachsenen, z. B. beim Kalb größer als beim Rind, in dessen Harn immerhin auf den Liter mehr als 0,775 g enthalten sein können [3]). Mittelgroße Kaninchen scheiden im Tage 0,1—0,15 g, kleine Hunde 0,2—0,3 g aus. Es wird schon intrauterin von den Föten gebildet [4]) und wurde zuerst in der Allantoisflüssigkeit der Kühe gefunden. Es findet sich auch im Fruchtwasser der Frauen.

Allantoin kristallisiert in großen monoklinen Prismen mit hexagonaler Grundform, ist schwer löslich in kaltem, leichter in

---

1) Neubauer-Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden 1898, 377.
2) Vgl. W. Wiechowski, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 112 (1908).
3) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 213 (1904).
4) Leo Langstein und C. Neuberg, Biochem. Zeitschrift **4**, 292 (1901).

heißem Wasser, unlöslich in kaltem, löslich in heißem, absolutem Alkohol, unlöslich in Äther; es schmilzt unter Gasentwickelung bei 231°. Allantoin reagiert neutral, bildet aber mit Alkalien lösliche Salze.

Eine wässerige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat nach Zusatz von etwas Ammoniak einen Niederschlag, der in Salpetersäure, sowie im Überschuß von Ammoniak leicht löslich ist. Die Fällung ist eine vollständige, wenn man die Lösung vor dem Zusatz des Silbernitrats mit Magnesiumoxyd versetzt. Der Niederschlag enthält 40,75 % Silber. Auch durch Merkurinitrat wird Allantoin vollkommen gefällt, nicht durch Phosphorwolframsäure [1]).

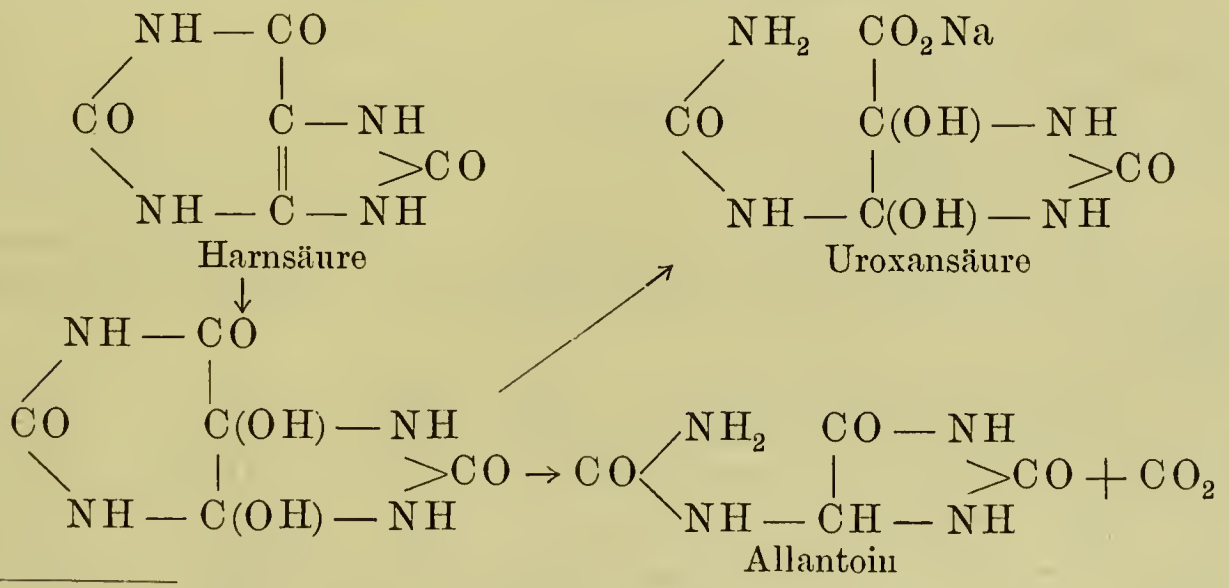
Die Darstellung aus Harn gelingt bei etwas größerem Gehalt an Allantoin häufig leicht durch seine geringe Löslichkeit in Wasser. Es kristallisiert manchmal aus Kälberharn beim ruhigen Stehen von selbst aus. Für gewöhnlich dampft man den Harn zweckmäßig, nachdem man ihn zuvor mit Baryt oder essigsaurem Blei gefällt hat, zum Sirup ein, läßt eine Zeitlang in der Kälte stehen und nimmt mit Wasser auf. Das Allantoin bleibt neben harnsauren Salzen und Phosphaten ungelöst, wird abfiltriert und durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt.

Für die Bestimmung im Harn [2]) sind mehrere Methoden angegeben, die auf der Fällung durch Silber oder Merkurinitratlösung beruhen.

Das Allantoin entsteht bei der Oxydation der Harnsäure mit Wasser und Bleisuperoxyd oder vermittelst alkalischer Permanganatlösung [3]).

Darstellung von Allantoin aus Harnsäure: 100 g Harnsäure werden mit etwa 2 Liter Wasser aufgeschwemmt, durch Natriumhydratlösung zur Lösung gebracht, auf 2—3° C abgekühlt und mit einer kalten konzentrierten Lösung von 62 g Kaliumpermanganat unter Umschütteln versetzt. Die Oxydationsmischung entfärbt sich sehr bald. Man filtriert rasch, säuert mit Essigsäure an und dampft zur Kristallisation.

Die Oxydation der Harnsäure erfolgt hierbei über ein intermediäres Produkt, welches beim Stehen in alkalischer Lösung in Uroxansäure, beim Ansäuern in Allantoin übergeht [4]).



1) Loewi, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 19 (1900).
2) Loewi a. a. O. W. Wiechowski a. a. O. F. R. E. Swain, The Americain Journ. of Physiol. **6**, 38 (1901). R. Poduschka, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 59 (1900).
3) Claus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 226.
4) Ernst Edw. Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 344 (1904).

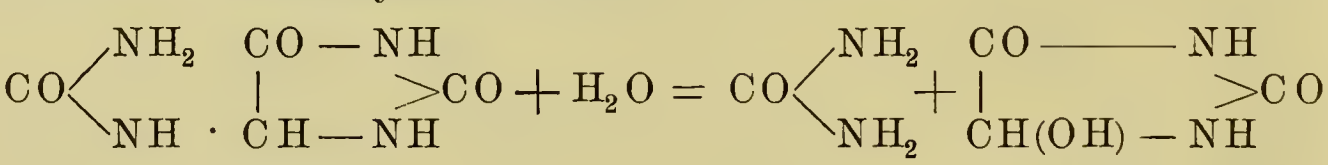
Es wird also der Alloxanring aufgespalten, der Glyoxalinring bleibt erhalten.

Diese Entstehung des Allantoins aus Harnsäure hat bald nach ihrer Entdeckung durch Wöhler Untersuchungen darüber veranlaßt ob auch im tierischen Organismus Allantoin aus Harnsäure entsteht[1]). Man fütterte Harnsäure und untersuchte, ob Allantoin in dem vorher allantoinfreien Harn auftrat oder ob sich seine Menge vermehrte. Die ersten Versuche waren erfolglos. Mit Verbesserung der Methoden, die zur Bestimmung des Allantoins dienen, ist aber nachgewiesen worden, daß nach Eingabe von Harnsäure die Menge des Allantoins im Harn zunimmt. Auch die Aufnahme solcher Stoffe, von denen wir später sehen werden, daß sie die Muttersubstanzen der Harnsäure sind — die Nukleinsäuren und Purinbasen, im besonderen Hypoxanthin —, können neben einer Zunahme der Harnsäureausscheidung auch zu einer vermehrten Allantoinausscheidung führen.

Von der gefütterten Harnsäure erscheint aber nur immer ein Bruchteil als Allantoin im Harn. Es ließe sich dies zum Teil dadurch erklären, daß die Oxydation der Harnsäure im Organismus, wie schon die Oxydation mit Permanganat zeigt, nicht nur zur Entstehung von Allantoin zu führen braucht, und daß auch das Allantoin, wenn es entsteht, noch weiter umgewandelt werden kann.

Fütterungsversuche mit Allantoin zeigen nämlich, daß auch von dem dargereichten Allantoin nur ein Teil durch den Harn ausgeschieden wird. Dieser Anteil ist bei den verschiedenen Tierklassen verschieden. Der Hund scheidet fast die ganze gefütterte Menge wieder aus, der Mensch zerstört in 24 Stunden[2]) 0,5—0,6 g, ein Kaninchen etwa 1,5 g.

Bei dem weiteren Abbau des Allantoins im Organismus könnte zunächst durch ein hydrolytisch spaltendes Ferment eine Spaltung des Allantoins in Harnstoff und Glyoxalylharnstoff erfolgen und dieser weiter oxydiert werden.



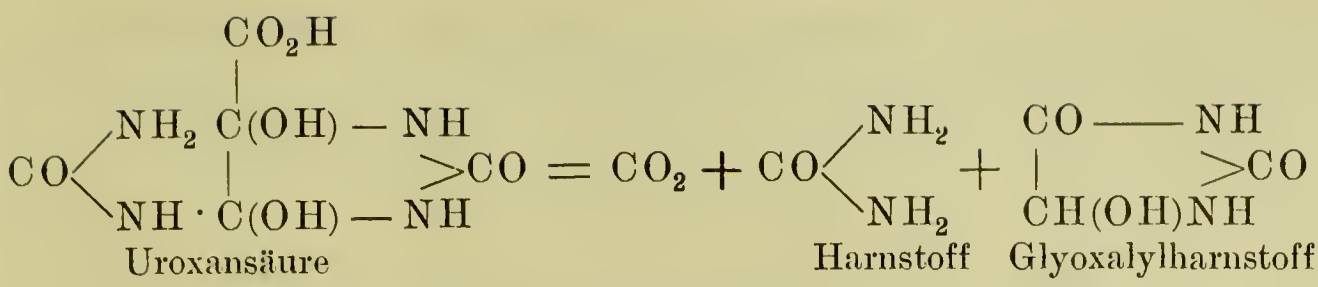
Allantoin — Glyoxalylharnstoff

Eine solche Spaltung des Allantoins erfolgt beim Erhitzen mit Mineralsäure, ähnlich wie Glyoxalylharnstoff auch aus Uroxansäure entsteht.

---

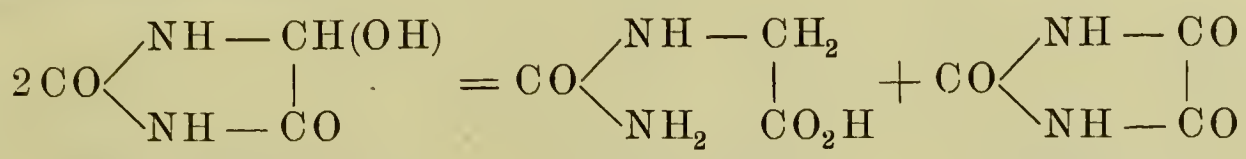
1) Wöhler und Frerichs, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **45**, 335 (1848). Neubauer, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **49**, 217 (1856). E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9**, 719; **11**, 500; Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 495 (1902). Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 398, Anm. (1898). Centralbl. f. inn. Med. 1898, Nr. 19. L. B. Mendel und E. W. Brown, The Americain Journ. of Physiol. **3**, 261 (1900), **6**, 14 (1903) und F. B. Underhill u. B. White **8**, 377 (1904) und Benj. White **12**, 85 (1905). R. E. Swain, ebenda **6**, 38 (1902). E. Salkowski, Centralbl. f. med. Wissensch. **36**, 929 (1898). W. Wiechowski, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 109 (1908).

2) A. M. Luzzatto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 537 (1903). Wiechowski a. a. O.



Uroxansäure — Harnstoff — Glyoxalylharnstoff

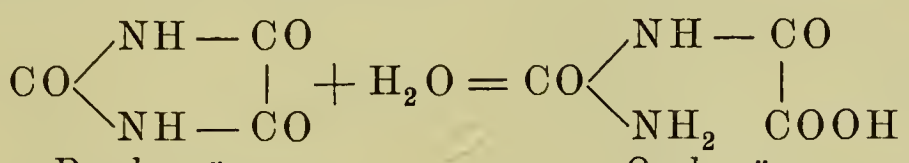
Beim Erhitzen von Allantoin mit Alkalien tritt sie auch ein, der Glyoxalharnstoff geht aber hierbei alsbald in Hydantoinsäure und Parabansäure über.



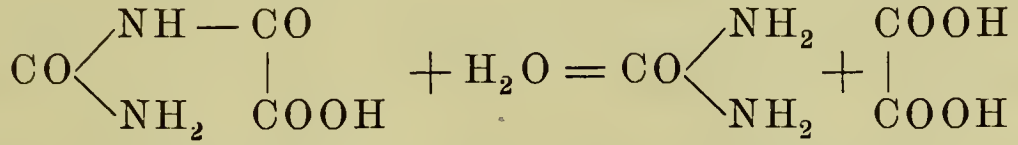
Glyoxalylharnstoff — Hydantoinsäure — Parabansäure

Diese beiden Körper verbrennen, wenn sie von außen in den Organismus eingeführt werden, in ziemlich erheblicher Menge[1]), könnten also als Zwischenprodukte beim Abbau des Allantoins entstehen.

Aus der Parabansäure entsteht durch Einwirkung von Alkalien leicht Oxalursäure und Oxalsäure.



Parabansäure — Oxalursäure



Oxalursäure — Oxalsäure

Oxalsäure ist im normalen Harn enthalten (s. S. 132, 165).

Auf die Anwesenheit von Oxalursäure im Harn wird geschlossen aus der Tatsache, daß er neben Oxalsäure eine Substanz enthält, die sich aus ihm nach dem Ansäuern zusammen mit Oxalsäure durch Äther ausschütteln läßt und beim Kochen mit Salzsäure Oxalsäure liefert[2]). Aber die Mengen von Oxalsäure und oxalsäurebildender Substanz sind gering.

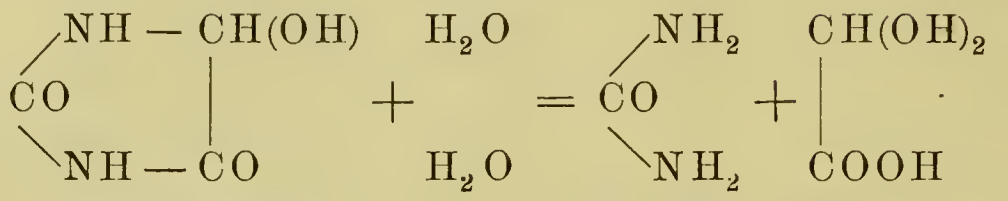
Nach Fütterung von Parabansäure kann beim Kaninchen die Oxalsäureausscheidung zunehmen. Auch nach Fütterung von Allantoin (und Harnsäure) schien ihre Menge um ein geringes zuzunehmen[3]). Es kann also immerhin ein wenn auch kleiner Teil des Allantoins über Glyoxalylharnstoff und Parabansäure im Organismus abgebaut werden.

Beim Kochen des Allantoins mit Alkalien findet neben der Umwandlung in Hydantoin und Parabansäure in geringerem Umfang

---

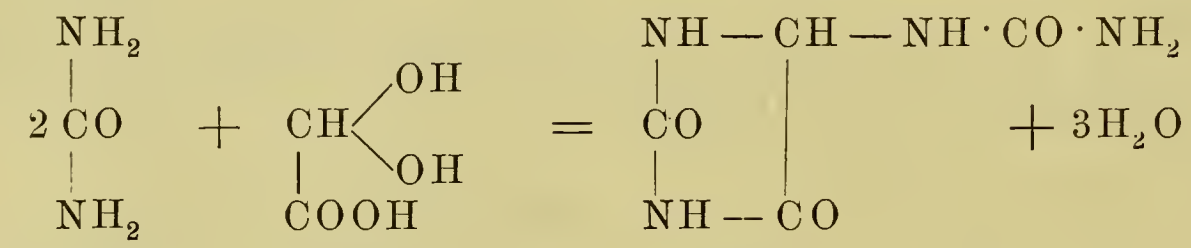
[1]) Fr. Köhne, Verhalten einiger Säureimide im tier. Organismus. Inaug-Diss. Rostock 1894. Vgl. auch H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 379 (1899).
[2]) A. M. Luzzatto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 225 (1903).
[3]) R. E. Swain. The Americain Journ. of. Physiol. **6**, 38 (1901).

auch eine Bildung von Glyoxylsäure statt. Sie entsteht auch aus Harnsäure beim Kochen mit Alkalien.



Glyoxylharnstoff — Harnstoff — Glyoxylsäure

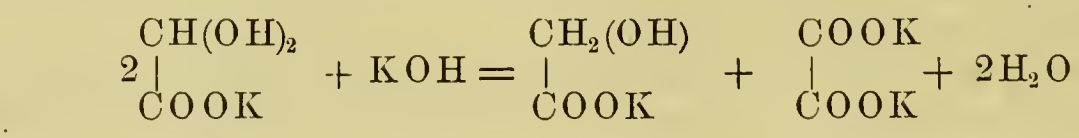
Es kann dies dazu veranlassen, das Verhalten auch dieser Substanz im tierischen Organismus zu untersuchen[1]). Diese Untersuchung ist um so wichtiger, als die Glyoxylsäure außerhalb des Organismus bei der Oxydation einer ganzen Reihe von Stoffen wie Zucker, Glyzerin, Weinsäure, Apfelsäure u. a. entsteht, ferner bei der Oxydation von Kreatin, Kreatinin u. a.[2]), also auch ihre Bildung durch Oxydation im Stoffwechsel nicht unmöglich ist. Dazu kommt weiter, daß aus Glyoxylsäure und Harnstoff leicht synthetisch Allantoin entsteht.



Harnstoff — Glyoxylsäure — Allantoin

Und wenn auch zunächst nur eine Bildung von Allantoin durch Oxydation von Harnsäure im Organismus bewiesen ist, so wäre es doch immerhin möglich, daß es in ihm auch synthetisch entstände.

Glyoxylsäure $CH(OH)_2 \cdot CO_2H$ bildet einen zähen Sirup, der bei längerem Stehen über Schwefelsäure in schiefen rhombischen Prismen kristallisiert. Sie ist in Wasser sehr leicht löslich. Aus verdünnten wässerigen Lösungen ist sie mit Wasserdämpfen nicht flüchtig[3]). Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung bei Gegenwart von Natronlauge schon in der Kälte, stärker beim Erwärmen unter Bildung eines Silberspiegels. Die wässerige Lösung gibt mit überschüssigem Kalkwasser eine Trübung und nach kurzer Zeit eine kristallinische Fällung eines basischen Salzes $Ca_3(C_4H_5O_8)_2$ (charakteristisch). Dieser Niederschlag zerfällt beim Kochen mit Wasser in Glykolsäure und Oxalsäure,



Mit Anilin entsteht ein Niederschlag, der sich beim Erwärmen gelb färbt, mit Phenylhydrazin eine kristallinische Fällung, die aus der ätherischen Lösung mit Petroläther gefällt, bei 137—139° schmilzt. Diese Verbindung kann man auch zur quantitativen Bestimmung benutzen.

Sehr charakteristisch und empfindlich ist folgende Reaktion: Wenn man zu einer sehr verdünnten Lösung von Glyoxylsäure etwas von einer verdünnten wässerigen Indollösung setzt und etwas konzentrierte Schwefelsäure unterschichtet,

---

[1]) E. Schloß, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 445 (1906).

[2]) H. D. Dakin, The Journ. of biol. Chem. **1**, 271 (1906).

[3]) O. Adler, Arch. f. experim. Pathol. **56**, 207 (1907).

so bildet sich an der Grenze beider Flüssigkeiten ein roter Ring, beim Umschütteln eine beständige, intensive Violettfärbung. Das gefärbte Produkt läßt sich mit Amylalkohol ausschütteln. Statt Indol kann man unter Umständen mit Vorteil auch Skatol verwenden. Diese Reaktion dient umgekehrt auch zur Prüfung auf Indol und dessen Muttersubstanz das Tryptophan. Sie stimmt auch im wesentlichen überein mit der Adamkiewiczschen Reaktion der Eiweißkörper (s. Kap. 45).

Eine zur Anstellung der Eiweißreaktion geeignete Glyoxylsäure wird durch Reduktion von Oxalsäure erhalten: Eine gesättigte Lösung von Oxalsäure wird in einem hohen Zylinder mit Natriumamalgam, etwa 60 g auf 1 Liter versetzt. Wenn die Wasserstoffentwickelung ganz aufgehört hat, wird filtriert und mit dem 2 bis 3fachen Volumen Wasser verdünnt[1]).

Unveränderte Glyoxylsäure geht anscheinend nicht in den Harn über, auch nicht nach Einspritzung in die Vene[2]). Hier ist nach einer Stunde keine Glyoxylsäure mehr im Blut oder den Organen nachweisbar. In beträchtlicher Menge bildet sich aus der eingeführten Glyoxylsäure Oxalsäure. Nach subkutaner Einspritzung waren ähnlich wie bei der Oxalsäurevergiftung die Harnkanälchen mit Kristallen von oxalsaurem Kalk mitunter auf weite Strecken hin angefüllt[3]).

Man kann aus dieser Beobachtung unter Berücksichtigung des äußerst geringen Oxalsäuregehaltes des Harns den Schluß ziehen, daß Glyoxylsäure im Stoffwechsel nicht in nennenswerten Mengen entsteht oder daß sie in dem Maße, als sie sich bildet, weiter umgewandelt wird. Die Glyoxylsäure ist eine reaktionsfähige Substanz. Dies zeigt sich auch darin, daß die Glyoxylsäure bald verschwindet, wenn man sie mit Auszügen von Organen, besonders solchen der Leber stehen läßt[4]). Nach Einführung größerer Mengen von Harnsäure (2—5 g intraperitoneal) oder Allantoin trat im Harn des Kaninchens Glyoxylsäurereaktion auf[5]).

Nach der Eingabe von Glyoxylsäure schien in dem einen oder anderen Fall auch die Allantoinausscheidung im Harn gesteigert zu sein. Es ließ sich hieraus aber nicht auf eine synthetische Bildung von Allantoin im Stoffwechsel schließen.

Aber auf eine andere Weise, die an sich interessant ist, allerdings noch keine Beziehung zum normalen Stoffwechsel erkennen läßt, bildet sich Allantoin im tierischen Organismus durch Synthese, nämlich beim Hunde nach Fütterung von Glykolyldiharnstoff[6]).

---

[1]) Gowland Hopkins und Sidney W. Cole, The Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901).

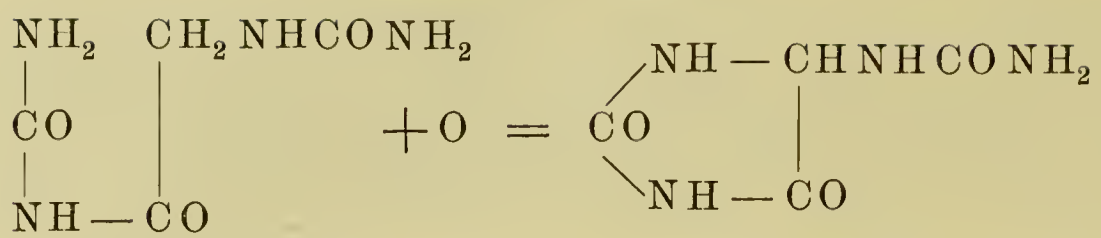
[2]) H. Eppinger, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 495 (1905). Ryokichi Inada ebenda **7**, 476 (1906). E. Schloß ebenda **8**, 449 (1906). E. Granström ebenda **11**, 132 (1908).

[3]) O. Adler, Arch. f. experim. Pathol. **56**, 207 (1907). Pohl ebenda **37**, 413 (1896).

[4]) E. Schloß a. a. O. E. Granström, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 214 (1908).

[5]) M. Almagia, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 460 (1906).

[6]) Hans Eppinger, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 287 (1905).



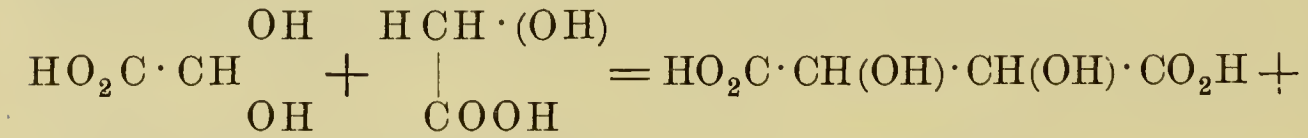
Glykolyldiharnstoff Allantoin

Durch eine biologische Oxydation, die der Wirkung von Permanganat entspricht, kommt es hier zur Bildung des Glyoxalinringes. Sie kommt auch noch zustande, wenn man kurz nach dem Tode Glykolylharnstoff, in Blut gelöst, durch die Leber leitet.

Das Allantoin bildet sich auch im Stoffwechsel der Pflanze[1]). Wenn man im Frühjahr die jungen, mit Knospen besetzten Zweige der Platane, des Spitz- oder Feldahorns kurz vor dem Aufbrechen der Knospen abschneidet und in Wasser stellt bis die jungen Sprossen kein merkliches Wachstum mehr zeigen, so findet man in ihnen neben Asparagin nicht unerhebliche Mengen von Allantoin. Auch die Rinde von Aesculus hippocastanum und Acer pseudoplatanus enthält Allantoin. Es ist ferner in den Weizenkeimen, die bei der Müllerei abfallen, enthalten[2]). In etiolierten Keimlingen von Lupinen und Kürbissamen findet es sich nicht, könnte also, wenn es in den Samen enthalten war, beim Keimen verschwunden sein.

Ähnlich wie im Tierkörper kann auch in den Pflanzen das Allantoin ein Oxydationsprodukt von Purinkörpern (s. Kap. 39, 8) sein. Bei seinem weiteren Abbau könnte Oxalsäure entstehen, die in den Pflanzen ein sehr verbreitetes Stoffwechselprodukt ist. Daneben kommt aber gerade hier die Synthese in Betracht, in erster Linie die aus Glyoxylsäure und Harnstoff.

Glyoxylsäure findet sich in jungen Blättern, jungen unreifen Früchten — Äpfeln, Pflaumen, Johannes- und besonders Stachelbeeren —, sowie im Rhabarber[3]), jungen Rübenpflanzen u. a. Sie kann hier im Stoffwechsel durch Oxydation von Zucker und anderen Stoffen entstanden sein. Man hat sie als ein Produkt betrachtet, das an der Bildung der organischen Säuren beteiligt ist. Weinsäure z. B. könne sich bilden durch Kondensation von Glyoxylsäure und Glykolsäure[4])



Glyoxylsäure Glykolsäure Weinsäure

ähnlich wie die in Runkelrüben gefundene Malonsäure aus Formaldehyd und Ameisensäure entstehen könne.

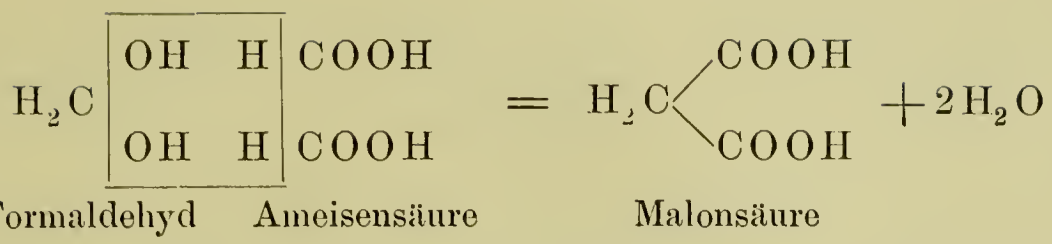
---

1) E. Schulze-E. Boßhard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 420 (1885).

2) Cl. Richardson-C. A. Crampton. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 1180 (1886).

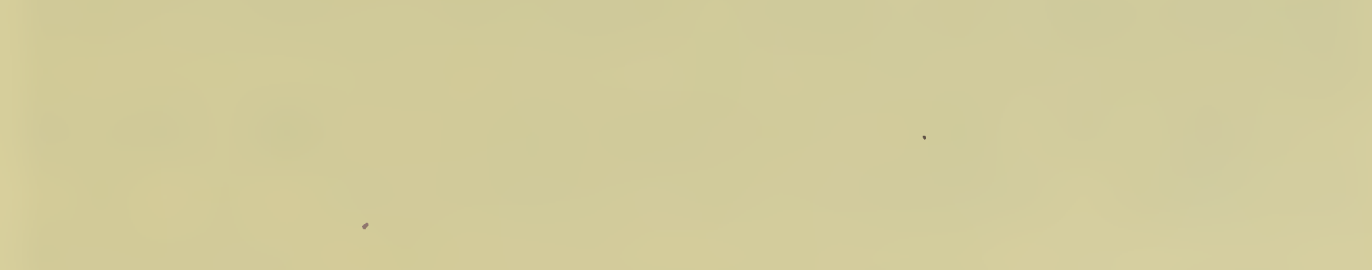
3) H. Brunner-E. Chuard, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 595 (1886). O. E. v. Lippmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 3305 (1891).

4) Wilhelm Königs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 800 (1892).



Formaldehyd Ameisensäure Malonsäure

Die Apfelsäure ferner könne entstehen durch Kondensation der Malonsäure mit Glyoxylsäure.



Malonsäure Glyoxylsäure

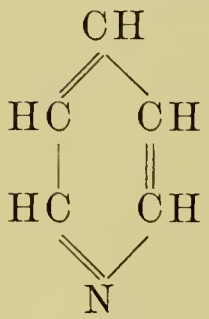
Apfelsäure

Hält man diese Synthesen für möglich, dann ist auch die Annahme einer Entstehung von Allantoin aus Harnstoff (kohlensaurem Ammoniak) und Glyoxylsäure im Stoffwechsel der Pflanze nicht ohne Berechtigung.

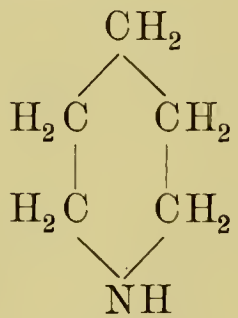
38. Kapitel.

Gruppe des Pyridins.
Diazine. 1. Piperazin. 2. Pyrimidine. 3. Hydropyrimidine.

Gruppe des Pyridins.



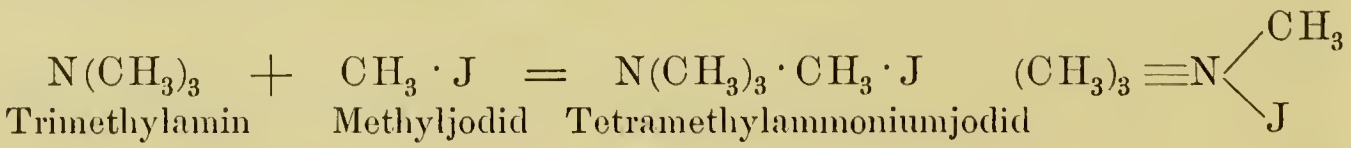
Pyridin



Piperidin.

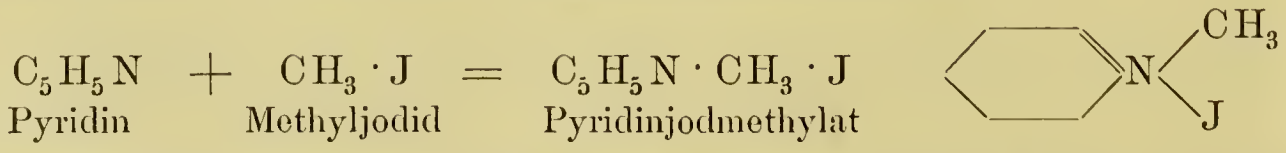
Das **Pyridin** C_5H_5N entsteht zusammen mit seinen Homologen, ähnlich dem Pyrrol bei der trockenen Destillation von Stoffen, wie Knochen, Blut, Häute usw. Es findet sich daher im Knochenöl (Olium Dippelii). Auch bei der trockenen Destillation der Stein- und Braunkohlen entstehen die Pyridine und finden sich im basischen Anteil des Teers.

Das Pyridin ist ein farbloses, unangenehm ammoniakalisch riechendes Öl, das erst unterhalb Minus 100^0 erstarrt. Es ist mit Wasser, Alkohol und Äther in jedem Verhältnis mischbar. Sdp. 116^0. Es ist eine schwache, einsäurige Base, die mit Salzsäure, Salpetersäure usw. in Wasser leicht lösliche Salze, mit Platinchlorid ein Doppelsalz bildet und sich als tertiäre Base mit Alkyljodiden zu quaternären Pyridiniumhalogenen verbindet.



$N(CH_3)_3 + CH_3 \cdot J = N(CH_3)_3 \cdot CH_3 \cdot J$ $(CH_3)_3 \equiv N(CH_3)J$

Trimethylamin — Methyljodid — Tetramethylammoniumjodid



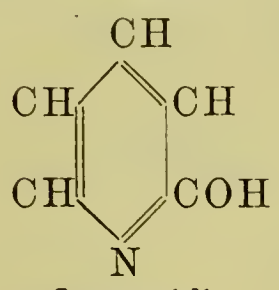
$C_5H_5N + CH_3 \cdot J = C_5H_5N \cdot CH_3 \cdot J$

Pyridin — Methyljodid — Pyridinjodmethylat

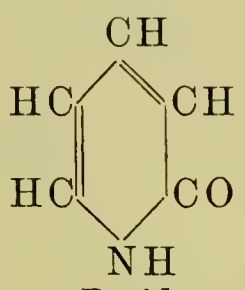
Die Wasserstoffatome im Pyridin können ersetzt werden durch Alkoholradikale, Homologe des Pyridins.

$C_5H_4N \cdot (CH_3)$	$C_5H_3N(CH_3)_2$	$C_5H_2N(CH_3)_2$
Methylpyridine	Dimethylpyridine	Trimethylpyridine etc.
Pikoline	Lutidine	Kollidine.

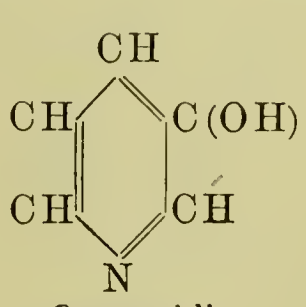
Ersetzt man sie durch Hydroxyl, so erhält man die den Phenolen ähnlichen Oxypyridine, die auch als Ketone des Dihydropyridins, Pyridone, reagieren.



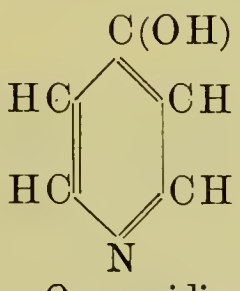
α-Oxypyridin



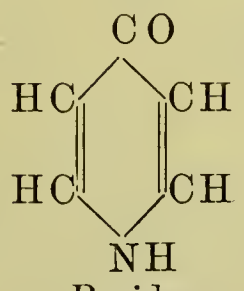
α-Pyridon



β-Oxypyridin



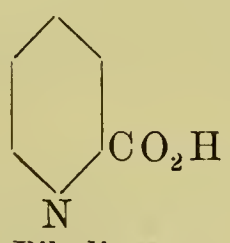
γ-Oxypyridin



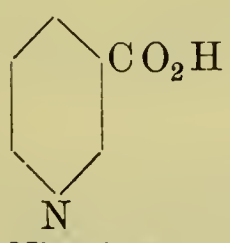
γ-Pyridon.

Auch durch die Amino- und Karboxylgruppe läßt sich der Wasserstoff des Pyridins ersetzen.

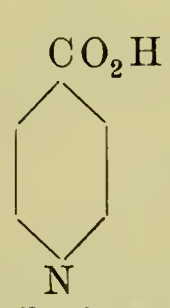
Die Pyridinkarbonsäuren entstehen, wenn man Pyridine mit kohlenstoffhaltigen Seitenketten durch Kaliumpermanganat oxydiert. Sie haben für die Bestimmung der Konstitution von Pyridinen eine ähnliche Bedeutung wie die Dikarbonsäuren des Benzols für die Konstitutionsbestimmung aromatischer Stoffe. Es gibt 3 Monokarbonsäuren.



Pikolinsäure



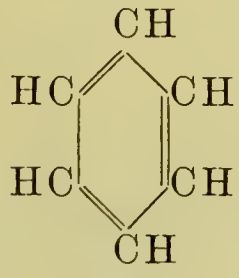
Nikotinsäure



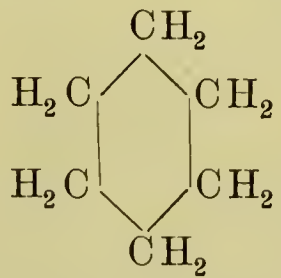
Isonikotinsäure.

Von Dikarbonsäuren sind 6 Isomere möglich und bekannt, ebenso 6 Pyridintrikarbonsäuren, 3 Tetra- und 1 Pentakarbonsäure.

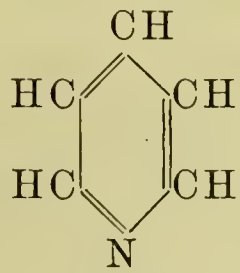
Durch Anlagerung von 2, 4 und 6 Wasserstoffatomen entstehen aus dem Pyridin Hydroderivate, die zum Pyridin in ähnlicher Beziehung stehen, wie die hydroaromatischen Körper zum Benzol.



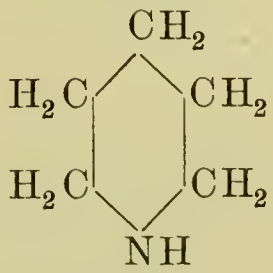
Benzol



Hexahydrobenzol



Pyridin

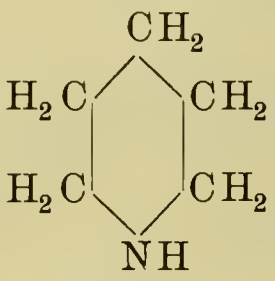


Piperidin.

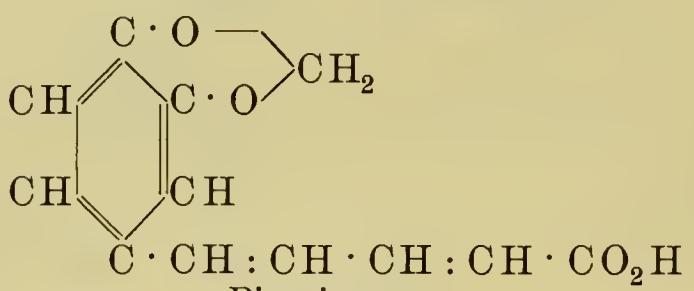
Piperidin (Hexahydropyridin) $C_5H_{11}N$ entsteht aus dem Pyridin durch Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung. Es ist eine farblose, mit Wasser und Alkohol mischbare, ammoniakalisch und pfefferartig riechende Flüssigkeit, erstarrt bei -17^0. Sdp. 106^0. Es ist eine stärkere Base als das Pyridin und fällt Metalle aus ihren Salzlösungen als Hydroxyde.

Das Piperidin entsteht aus dem Piperin, dem Alkaloid des Pfeffers, durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge neben Piperinsäure.

$$\underset{\text{Piperin}}{C_{17}H_{19}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{11}N} + \underset{\text{Piperinsäure.}}{C_{12}H_{10}O_4}$$



Piperidin

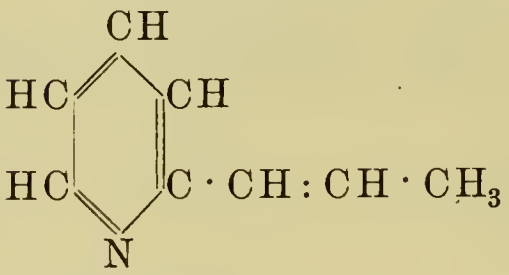


Piperinsäure.

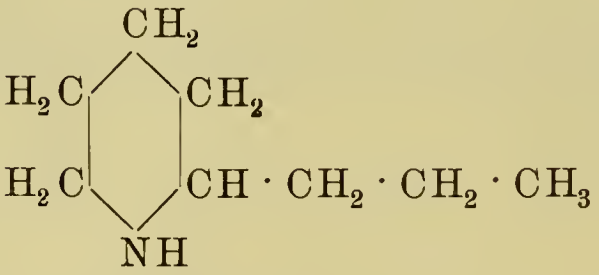
d-Koniin $C_8H_{17}N$, das Gift des Schierlings (Conium maculatum) ist rechtsdrehendes α-n-Propylpiperidin. Es war das erste synthetisch dargestellte Alkaloid. Es wurde von Ladenburg aus α-Allylpyridin durch Reduktion erhalten.

$$\underset{\alpha\text{-Pikolin}}{C_5H_4(CH_3)N} + \underset{\text{Paraldehyd}}{C_2H_4O} = \underset{\alpha\text{-Allylpyridin}}{C_5H_4N \cdot CH : CH \cdot CH_3}$$

$$\underset{\text{Allylpyridin}}{C_5H_4N \cdot CH : CH : CH_3} + 8H_2 = \underset{\text{r-Koniin.}}{C_5H_9(C_3H_7)NH}$$



Allylpyridin

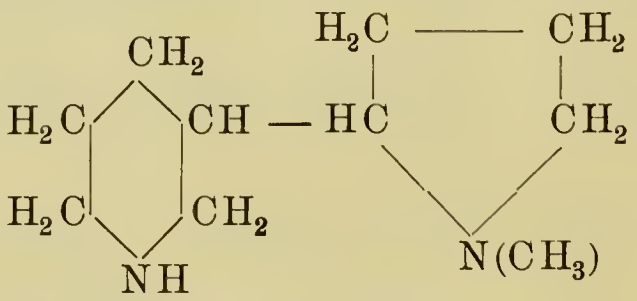


r-Koniin.

Das inaktive Koniin läßt sich durch das weinsaure Salz in die optisch aktiven Verbindungen zerlegen.

Neben dem Koniin findet sich im Schierling eine zweite Base, das Konydrin (Oxykoniin) $C_5H_9(C_3H_6 \cdot OH) \cdot NH$.

Das **Nikotin** $C_{10}H_{14}N_2$ hat folgende Konstitution [1]).



Nikotin.

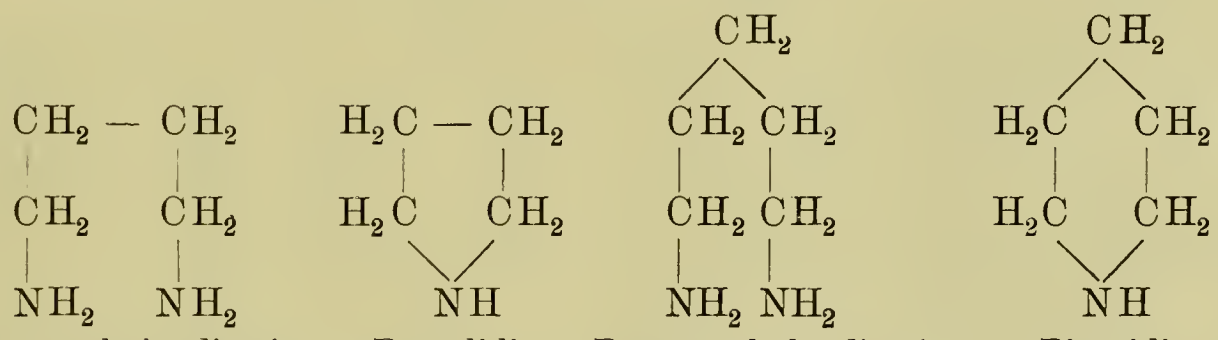
[1]) Aimé Pictet-A. Rotschy, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1225 (1904).

Bei der Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat entsteht aus ihm Nikotinsäure.

Pyridin und Piperidinabkömmlinge sind im tierischen Organismus bisher nicht gefunden worden.

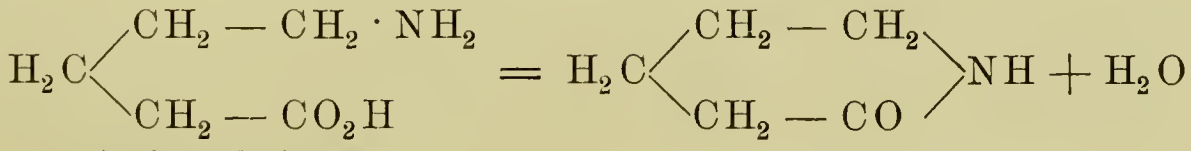
Im Pflanzenreich sehen wir sie ebenso wie andere Alkaloide nur in bestimmten Pflanzengruppen. Sie sind also anscheinend nicht allgemeine Produkte des Stoffwechsels, sondern bilden sich in den betreffenden Pflanzen unter Bedingungen, die für den Stoffwechsel der jeweiligen Art charakteristisch sind. Die Methoden, nach denen sich manche Alkaloide künstlich herstellen lassen, sowie das Verhalten, welches sie bei der oxydativen Spaltung zeigen, weisen hierbei auf Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel hin. Es erscheint möglich, daß Alkaloide in der Pflanze aus Spaltungsprodukten des Eiweißes entstehen und selbst wieder Material zum Aufbau von Eiweiß liefern können.

Bei der Spaltung des Eiweißes entstehen, wie wir früher erwähnten, Diaminosäuren — Lysin und Ornithin — und aus diesen können sich durch fermentative Dekarboxylierung Diamine bilden. Aus den Diaminen aber werden durch Abspaltung von Ammoniak und Ringschluß Pyrolidin und Piperidin erhalten.



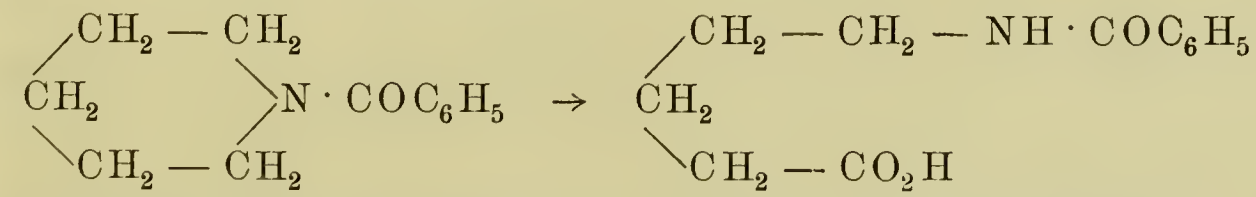
Tetramethylendiamin — Pyrrolidin — Pentamethylendiamin — Piperidin.

Aus Oxyaminosäuren entstehen Pyrrolidinkarbonsäuren (s. S. 270), aus δ-Aminofettsäuren unter Abspaltung von Wasser Oxypiperidine (Piperidone).



δ-Aminovaleriansäure — α-Piperidon.

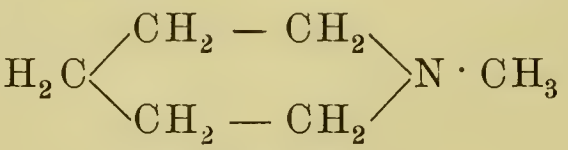
Wie der umgekehrte Vorgang erfolgt, die Sprengung des Piperidinringes durch Oxydation und Bildung von δ-Aminovaleriansäure zeigt das folgende Beispiel:



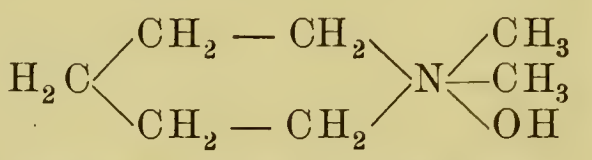
n-Benzoylpiperidin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat — Benzoyl-δ-Aminovaleriansäure [1]).

[1]) C. Schotten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 2241 (1888).

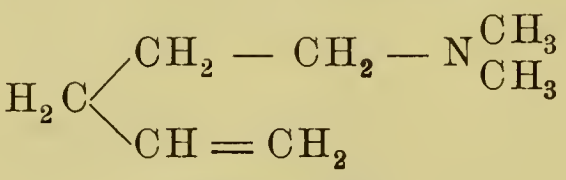
Biologisches Interesse hat auch der vollkommene Abbau der Piperidine und anderer Alkaloide durch „erschöpfende Methylierung“. Erhitzt man z. B. das durch Methylierung von n-Methylpiperidin erhaltene Dimethylpiperidiniumhydroxyd, so tritt Zerfall unter Bildung einer tertiären olefinischen Base ein, welche durch abermalige Methylierung eine quaternäre Ammoniumbase liefert, die beim Destillieren in Trimethylamin und einen ungesättigten Kohlenwasserstoff zerfällt.



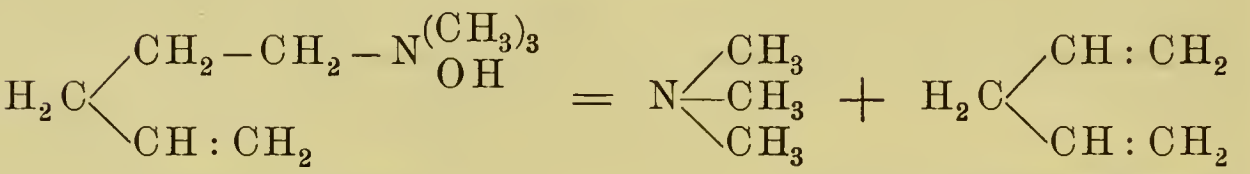
n-Methylpiperidin



Dimethylpiperidiniumhydroxyd



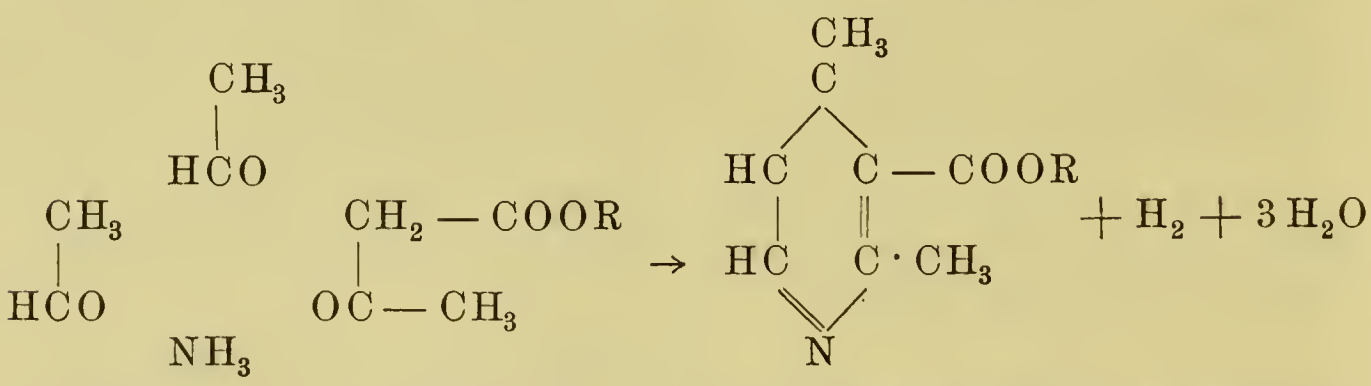
tertiäre Base



quaternäre Base. unges. Kohlenwasserstoff.

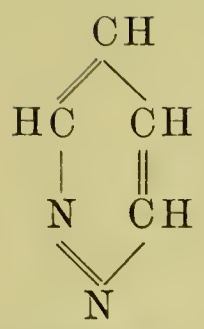
Dieser Abbau könnte einen weiteren Weg andeuten, auf dem quaternäre Ammoniumbasen vom Typus des Cholins in der Pflanze und vielleicht auch im Tierkörper (S. 110) entstehen.

Um endlich auch ein Beispiel für einen synthetischen Aufbau der Piperidine anzuführen, der, wenn er in ähnlicher Weise in den Pflanzen erfolgte, ganz unabhängig von den bisher bekannten Spaltungsprodukten des Eiweißes wäre, sei Hantzschs Synthese von Pyridinen erwähnt, die auf den Kondensationen von β-Ketoverbindungen mit Aldehyden und Ammoniak beruht, z. B.

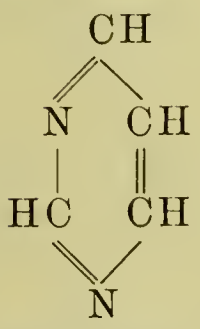


Azetaldehyd Azetessigester 1—3 Dimethylpyridin-2-Karbonsäureester.

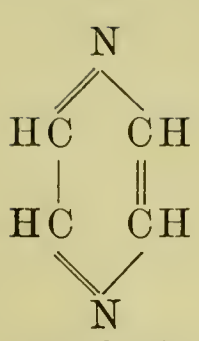
Diazine.



Orthodiazin (Pyridazin)



Metadiazine (Pyrimidine)

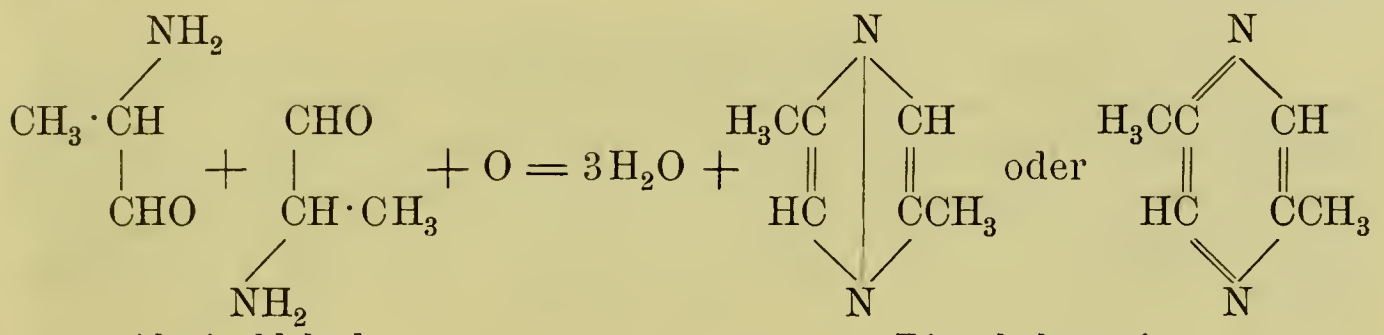


Paradiazine (Pyrazine).

Von den Körpern, die in einem Sechsring zwei Stickstoffatome enthalten, haben die Orthodiazine bisher noch keine Bedeutung für den Biologen, wohl aber Pyrazine und Pyrimidine.

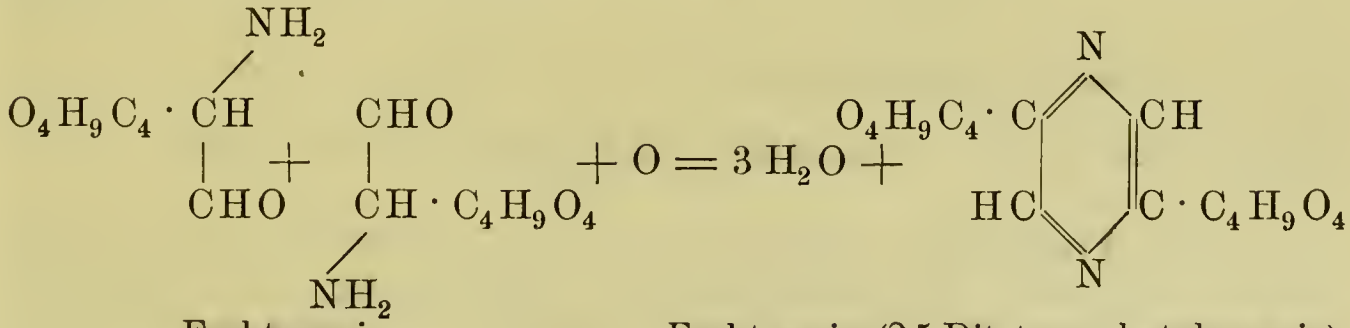
1. Pyrazine.

Dimethylpyrazin findet sich neben Pyridin und anderen Basen im Fuselöl[1]). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es sich hier durch Oxydation von Alaninaldehyd bildet, der vielleicht durch gewisse sekundäre Reaktionen aus dem im Eiweißstoffwechsel gebildeten Alanin entsteht[2]).



Alaninaldehyd — Dimethylpyrazin

Die Möglichkeit, daß eine solche Reaktion im Stoffwechsel stattfinden kann, zeigt die Tatsache, daß beim Kaninchen nach intravenöser Einspritzung von d-Fruktose und Glykokoll im Harn 2—5 Pyrazindikarbonsäure ausgeschieden wird[3]). Aus der Fruktose bildet sich vermutlich zunächst „Fruktosazin“[4]). Dieses entsteht außerhalb des Organismus, wenn man Fruktose mit Ammoniak in methylalkoholischer Lösung stehen läßt. Ammoniak vereinigt sich mit Fruktose zu Fruktosamin, von dem sich zwei Moleküle unter Oxydation kondensieren.



Fruktosamin — Fruktosazin (2,5 Ditetraoxybutylpyrazin).

[1]) E. Bamberger - A. Einhorn, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 224 (1897).
[2]) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 958 (1908).
[3]) K. Spiro, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 285 (1907).
[4]) K. Stolte, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 19 (1908).

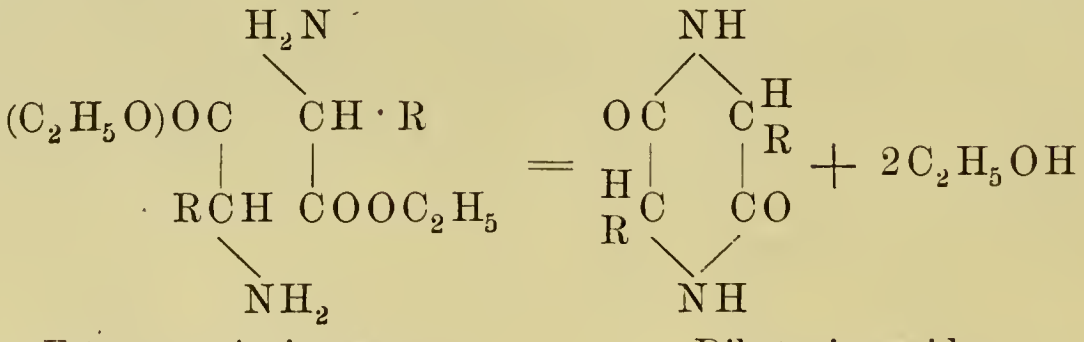
Das Fruktosazin läßt sich außerhalb des Organismus durch Wasserstoffsuperoxyd zur 2—5 Pyrazindikarbonsäure oxydieren und fällt, wenn es sich in jenen Versuchen im Stoffwechsel bildet, derselben Oxydation anheim.

Die 2—5 Pyrazindikarbonsäure gibt in neutraler oder schwachsaurer Lösung mit Ferrosulfat eine prachtvolle, noch bei einer Verdünnung von 1 : 100000 deutlich erkennbare Violettfärbung, die beim Alkalischmachen verschwindet. Das Ammoniaksalz der Pyrazindikarbonsäure gibt, mit Ferrosulfat versetzt, einen prachtvoll dunkelblauen Farbenton.

Mittelst dieser Reaktion läßt sich zeigen, daß diese Säure, wenn man sie einem Kaninchen auch in kleinen Mengen darreicht, leicht in den Harn übergeht. Der normale Harn zeigt diese Reaktion nur hin und wieder vorübergehend. Nach Eingabe von Fruktosazin trat diese Reaktion nicht in allen, aber in einer Reihe von Fällen auf. Das Fruktosazin wird nach der Eingabe per os weder konstant noch vollkommen zur 2—5 Pyrazindikarbonsäure oxydiert. Die Oxydation zur Pyrazindikarbonsäure im Stoffwechsel scheint also von bestimmten Bedingungen abzuhängen.

Die Bildung von Fruktosazin im Tierkörper zeigt unmittelbar, daß Kohlehydrate im Stoffwechsel mit Abbauprodukten des Eiweißes zu reagieren vermögen (vgl. S. 180). Im Zusammenhang mit der Bildung von Diazinen aus Aminoaldehyden ist sie weiter von Bedeutung für das Verständnis der Entstehung von Körpern mit stickstoffhaltigen Ringen, wie wir sie in den mannigfaltigen pflanzlichen Alkaloiden finden.

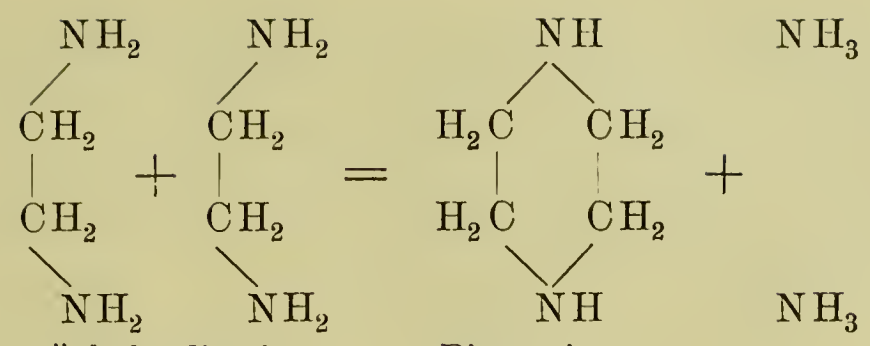
Zu den Paradiazinen gehören ferner die schon früher erwähnten Diketopiperazide. Sie entstehen beim Erhitzen der Ester von Aminosäuren



Ester von Aminosäuren — Diketopiperazide.

Es sind Ketone des Piperazins, des hydrierten Paradiazins.

Das **Piperazin** $C_4H_{10}N_2$ entsteht beim Erhitzen von 2 Molekülen salzsaurem Äthylendiamin unter Abspaltung von 2 Molekülen Ammoniak (vgl. die Bildung von Pyrrolidin aus Tetra- und Piperidin aus Pentamethylendiamin S. 545).



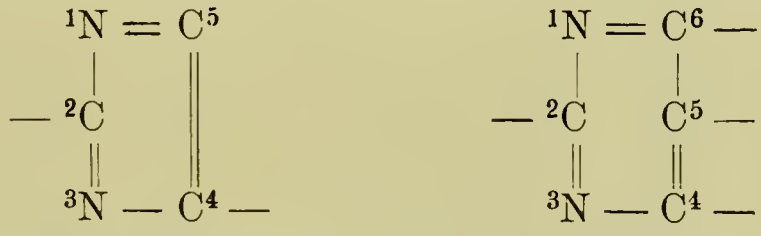
Äthylendiamin Piperazin.

Das Piperazin bildet glänzende Täfelchen, die bei 104° schmelzen und bei 146° sieden, an der Luft leicht zerfließen und Kohlensäure anziehen.

Es besitzt ein großes Lösungsvermögen für Harnsäure und ist weiter von Interesse, insofern es möglicherweise identisch mit der Basis der „Böttcherschen Spermakristalle“ ist, die sich beim Eintrocknen von Sperma bilden und durch Zusatz von sekundärem Ammoniumphosphat zum Sekret der Prostata leicht erhalten werden können. Diese Kristalle bestehen nach Ph. Schreiner[1]) aus dem phosphorsauren Salz einer Basis C_2H_5N.

2. Pyrimidine.

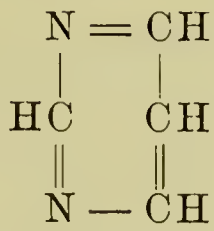
Den Kern, der in den Pyrimidinen enthalten ist, kann man sich denken als bestehend aus den Elementen eines Moleküls Harnstoff, mit denen eine Kette von drei Kohlenstoffatomen verbunden ist, ähnlich wie in den Glyoxalinen eine solche von zwei Kohlenstoffatomen.



Glyoxalin Pyrimidin.

Die freien Valenzen können gesättigt werden durch Wasserstoff, Halogen, die Hydroxyl-, Hydrosulfid-, die Aminogruppe und durch Alkoholradikale.

Als Muttersubstanz der Gruppe kann man das Pyrimidin betrachten.



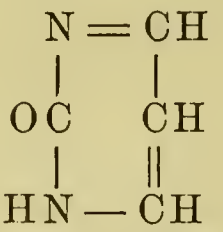
Es ist eine durchdringend narkotisch riechende Base, deren Lösung gegen Lackmus neutral reagiert[2]) (Synthese s. S. 555).

---

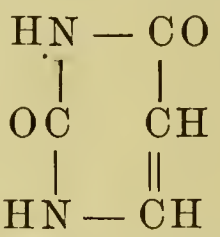
[1]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **194**, 68. P. Fürbringer, Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 38.

[2]) S. Gabriel und J. Colman, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 1537 (1899).

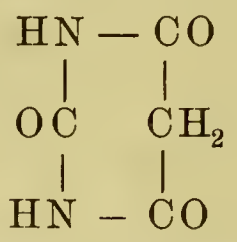
Ersetzt man im Pyrimidin die Wasserstoffatome durch die Hydroxylgruppe, so bilden sich unter Lösung der doppelten Bindungen tautomere Körper, in denen sich der Sauerstoff zweiwertig mit dem Kohlenstoffatom bindet und der Wasserstoff an das benachbarte Stickstoff- oder Kohlenstoffatom geht. So entstehen



2 Oxypyrimidin usw.

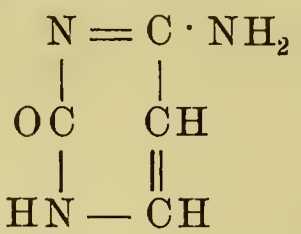


2.6 Dioxypyrimidin (Urazil)

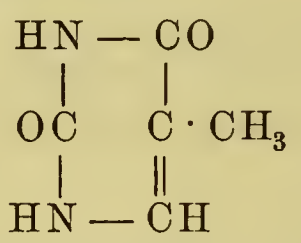


Trioxypyrimidin (Barbitursäure).

Es können aber auch im Pyrimidin mehrere Wasserstoffatome gleichzeitig durch verschiedene Gruppen ersetzt sein.



2 Oxy-, 6 Aminopyrimidin (Zytosin)



2.6 Dioxy-, 5 Methylpyrimidin (Thymin).

Von diesen Körpern interessieren uns Zytosin, Urazil und Thymin als Stoffe, die von Kossel und seinen Schülern durch tiefgreifende Zersetzung aus den Nukleinsäuren erhalten wurden.

Zytosin $C_4H_5ON_3 + H_2O$ kristallisiert aus heißem Wasser in nadelförmigen Prismen oder Tafeln, zersetzt sich unter heftigem Schäumen bei 320—325°, es löst sich in etwa 129 Teilen Wasser von 25°. Mit Schwefelsäure und Salzsäure bildet es leicht lösliche Salze, das Chloroplatinat und Pikrat sind schwer löslich. Es wird gefällt von Phosphorwolframsäure; Jodwismut-Jodkalium gibt einen ziegelroten Niederschlag. Es gibt Weidels Reaktion und geht durch salpetrige Säure in Urazil über.

Zytosin ist synthetisch dargestellt worden [1]). Die Identität des synthetischen und des natürlichen Zytosins wurde durch die kristallographische Untersuchung der Platindoppelsalze festgestellt.

Urazil $C_4H_4O_2N_2$ weißes, kristallinisches Pulver von rosettenförmig angeordneten Nadeln, in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich, leicht löslich in Ammoniak, fast unlöslich in Alkohol und Äther, wird durch Merkurinitrat gefällt, nicht durch Phosphorwolframsäure. Es gibt wie Thymin mit Silbernitrat nach vorsichtigem Zusatz von Alkali (Barytwasser) einen Niederschlag, der sich in Ammoniak löst. Schmilzt unter Zersetzung bei 335—338°. Gibt Weidels Reaktion.

---

[1]) H. L. Wheeler und T. B. Johnson, The Americain chem. Journ. **29**, 505 (1903).

Thymin $C_5H_6O_2N_2$ [1]) ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht, in Alkohol weniger leicht löslich. Es kristallisiert aus heißem Wasser in sternförmig oder dendritisch gruppierten, kleinen Blättchen, selten auch in kurzen, doppeltbrechenden Nadeln.

Durch Silbernitrat entsteht nach vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser ein in überschüssigem Ammoniak leicht löslicher, voluminöser Niederschlag. Thymin ist nicht fällbar durch Phosphorwolframsäure, kann aber bei Gegenwart anderer Substanzen in Phosphorwolframsäureniederschläge mit hineingehen. Es wird gefällt durch Quecksilberchlorid und Merkurinitrat nach Zusatz von Natronlauge. Thymin sintert, rasch erhitzt, bei 318° C und schmilzt unter Gasentwickelung gegen 321° C.

Durch Nitrieren und nachfolgende Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht eine, in feinen Nadeln kristallisierende Base, welche Weidels Reaktion stark gibt [1]).

Zur Darstellung der Pyrimidinbasen aus Nukleinsäuren [2]) werden die Nukleinsäuren aus den Thymusdrüsen, der Milz, aus den Testikeln von Stör, Hering u. a., aus Weizenembryonen, aus Hefe, zunächst der hydrolytischen Spaltung unterworfen. Hierbei ist ein zu starkes Erhitzen mit stark konzentrierten Säuren zu vermeiden, da sonst die Gefahr vorliegt, daß Cytosin in Urazil übergeführt wird, wie auch Thymin aus 2 Oxy- 6 Amino-, bezw. 6 Oxy- 2 Amino- 5 Methylpurin entstehen könnte [3]).

Thymin läßt sich aus Thymonukleinsäure schon erhalten, wenn man 2 Stunden mit Wasser auf 170° erhitzt, die mit Schwefelsäure schwach angesäuerte Flüssigkeit mit Phosphorwolframsäure völlig ausfällt und das Filtrat mit Baryt stark alkalisch macht. Beim Eindampfen der durch Schwefelsäure vom Baryt befreiten filtrierten Flüssigkeit scheidet sich das Thymin aus.

Zytosin wurde u. a. in folgender Weise erhalten [4]): Zu 28 g amorphem Phosphor und 170 ccm Wasser werden unter Kühlung allmählich 228 g Jod hinzugefügt, dann wird die Flüssigkeit bis zur Farblosigkeit erhitzt und der überschüssige Phosphor entfernt. Mit dieser Lösung werden etwa 100 g nukleinsaures Kupfer im Paraffinbade 14 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Die Flüssigkeit wird verdünnt, mit Bleiessig gefällt, das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff und nach Abfiltrieren des Schwefelbleis die Essigsäure durch wiederholtes Abdampfen zur Trockene entfernt. Man löst in Wasser, kocht zur Entfernung von Ammoniak mit Baryumkarbonat, versetzt mit 5% Schwefelsäure und fällt mit Phosphorwolframsäure.

A. Der Phosphorwolframsäureniederschlag enthält das Zytosin; er wird mit 5%iger Schwefelsäure gewaschen und mit Baryt zerlegt. Aus dem mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Filtrate werden mit neutralem Silbernitrat die Purinkörper in Form ihrer Silberverbindungen gefällt. Das Filtrat dieses Silberniederschlages wird weiter so lange mit Silbernitrat versetzt, bis alle Basen

---

[1]) A. Kossel-A. Neumann, Ber. d. deutsch chem. Ges. **26**, 2754 (1893). Wl. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 292 (1899). W. Jones, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 20 (1899). A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 189 (1896).

[2]) K. Kossel-A. Neumann, Verhdlg. d. physiol. Ges., Berlin 1894; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2753 (1893), **27**, 2215 (1894); Berl. Akad. **18**, (1894). Kossel, Zeischr. f. physiol. Chem. **22**, 188 (1896). Jones, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 461 (1900). Thierfelder-Hoppe-Seylers, Handb. Berlin 1903, S. 133. P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 4 (1903). Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 170 (1903).

[3]) Henry L. Wheeler und T. B. Johnson, Jahresber. f. Tierchem. **34** (1904), 134.

[4]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 165 (1904).

(Arginin, Histidin, Zytosin u. a.) in die Silberverbindungen übergeführt sind, die dann durch Zusatz von Barytwasser abgeschieden werden. (Vgl. S. 294.)

Der Silberniederschlag wird mit Salzsäure zersetzt, das Filtrat bei niederer Temperatur zur Trockene gebracht, in Wasser gelöst und mit Kohle entfärbt. Mit Natriumpikrat wird das Zytosin ausgefällt. Das Pikrat wird mit Salzsäure zerlegt. Schüttelt man dann mit Benzol zur Entfernung der Pikrinsäure, so kristallisiert beim Einengen des Zytosinchlorhydrat aus.

B. Das Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung enthält Thymin und Urazil.

Schwefelsäure und Phosphorsäure werden mit Barythydrat, der überschüssige Baryt wird mit Schwefelsäure entfernt. Beim Einengen scheidet sich ein Gemisch von Thymin und Urazil ab. In anderen Fällen wird es nötig sein, diese Basen zuvörderst mit Silbernitrat und Barytwasser zur Abscheidung zu bringen und erst aus dem Silberniederschlag zu isolieren.

Bisher wurde nachgewiesen Thymin in den Nukleinsäuren von Thymus, Milz, Pankreas, Lachs-, Stör- und Heringssperma, Weizenembryo und Hefe, Zytosin in denselben Nukleinsäuren mit Ausnahme vom Lachssperma, Urazil anscheinend bisher nicht nachgewiesen in den Nukleinsäuren vom Lachs- und Störsperma und der Milz. Auch in anderen Nukleinsäuren sind Thymin und Zytosin gefunden worden.

Die Mengen von Pyrimidinbasen, die sich aus den Nukleinsäuren gewinnnen lassen, sind nicht unbedeutend[1]). Nukleinsaures Kupfer aus Thymus enthielt von 100 Teilen Stickstoff 11,45 Teile in Zytosin, 15,88 in Thymin und Urazil. Aus 100 g des Nukleinsäurekupfers der Milz wurden 5,71 g Thymin, 21,43 g Zytosinpikrat, aus der Nukleinsäure des Weizenembryos 11 % eines Gemenges von Zytosin und Urazil erhalten.

Die Pyrimidinbasen dürfen nach diesen Untersuchungen als Produkte betrachtet werden, die ganz allgemein bei der hydrolytischen Spaltung der Nukleinsäuren sowohl tierischer wie pflanzlicher Zellen entstehen.

Es scheint auch, als ob in den Organen Enzyme vorhanden sind, durch welche sie aus den Nukleinsäuren abgespalten werden. Hierauf deuten Angaben, nach welchen sich Urazil bei der Autolyse von Pankreas und Leber bildet[2]). Dieses ist aber vielleicht nicht im Molekül der Nukleinsäure vorgebildet, sondern entsteht möglicherweise erst durch eine Aminase aus Zytosin.

Pyrimidine könnten also auch im gewöhnlichen Stoffwechsel aus Nukleinsäuren entstehen. Und wenn dies der Fall ist, so fragt es sich, was weiter aus ihnen wird. Hierüber wissen wir nur[3]), daß 5-Methylurazil (Thymin), wenn man es einem Hunde verfüttert, unter Bindung von Harnstoff zersetzt wird.

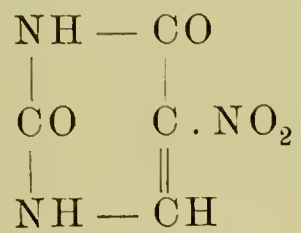
---

[1]) H. Steudel a. a. O. P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 370 (1905). Th. B. Osborne und J. F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902).

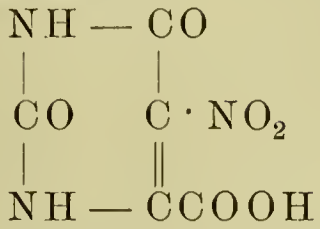
[2]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 393 (1904), **45**, 498 (1905).

[3]) H. Steudel, Marb. Sitzungsber. 1901; Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 285 (1901).

Von anderen Pyrimidinen wird 6-Methylurazil zum grossen Teil unverändert ausgeschieden, ebenso 5-Nitrourazil.



5-Nitrourazil

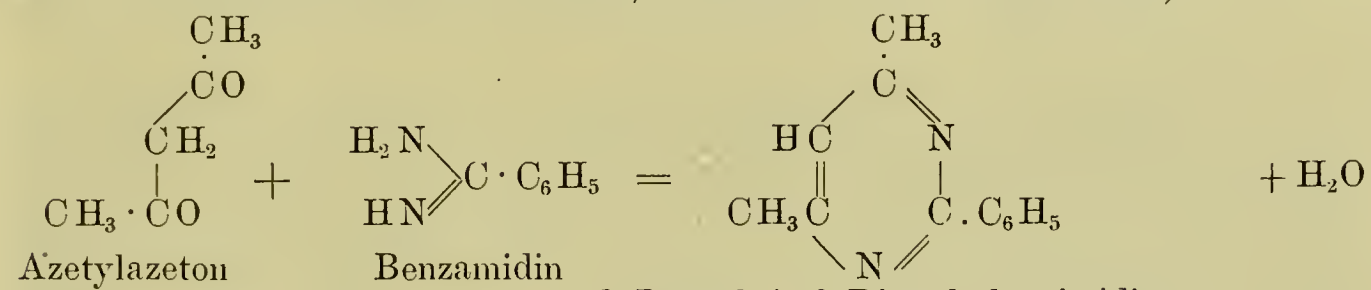


Nitrourazilkarbonsäure.

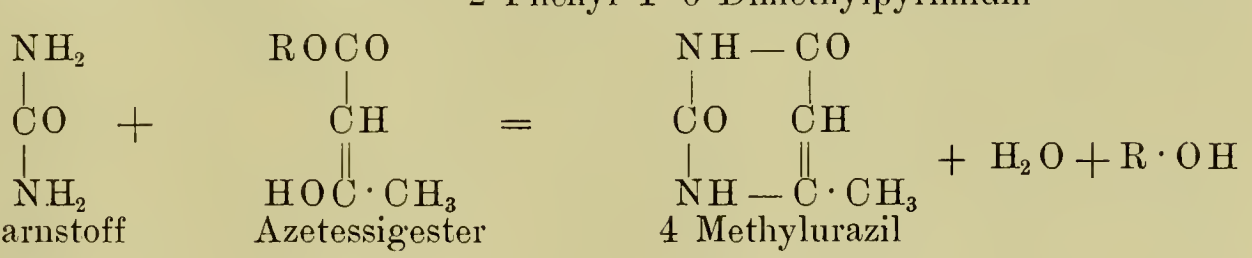
Nitrourazilkarbonsäure schien dagegen im Organismus vollkommen zerstört zu werden.

2 · 4 Diamino - 6 Oxypyrimidin, sowie 2 · 4 · 5 Triamino - 6 Oxypyrimidine waren giftig und verhielten sich ähnlich wie das später zu erwähnende Adenin (s. S. 572).

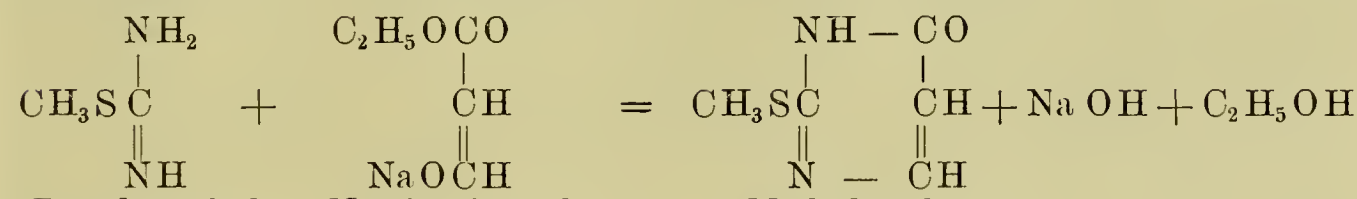
Synthese von Pyrimidinen. Eine Methode, die sich in der verschiedensten Weise anwenden läßt, besteht in der Kondensation von 1 · 3 · Diketonen oder Ketosäuren mit Amidinen, Harnstoff oder Thioharnstoff[1])



Azetylazeton — Benzamidin — 2 Phenyl 4 · 6 Dimethylpyrimidin



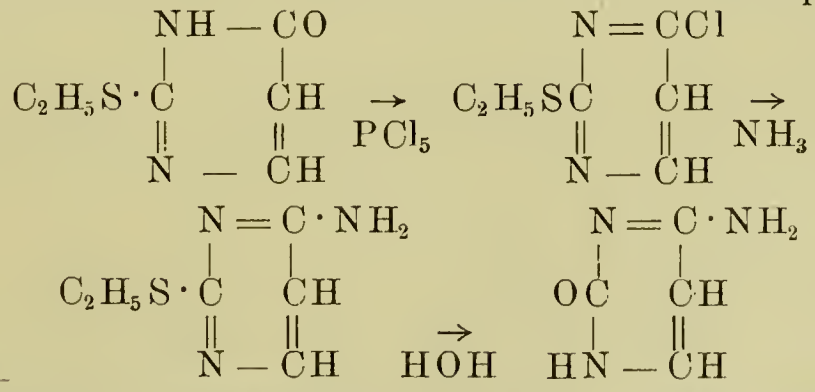
Harnstoff — Azetessigester — 4 Methylurazil



Pseudomethyl-thioharnstoff — Natriumformyl-azetessigester — Methylmerkapto-urazil

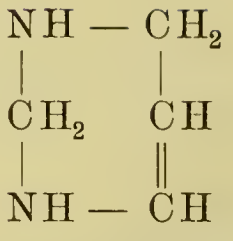
Durch Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure entsteht aus dem Methylmerkaptourazil das Urazil.

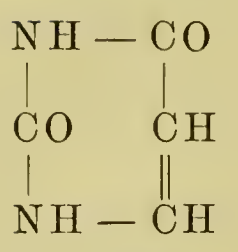
Zur Darstellung von Zytosin wird in gleicher Weise das Methylmerkaptourazil dargestellt, dieses durch Phosphorpentachlorid in das entsprechende Chlorid übergeführt, durch alkoholisches Ammoniak Chlor gegen die Amidogruppe ausgetauscht und schließlich wieder durch Bromwasser das Merkaptan abgespalten.

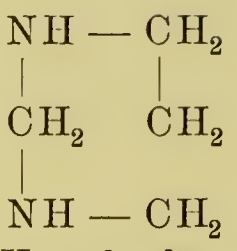


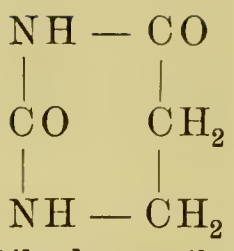
[1]) R. Behrend, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **299**, 1 (1885) flgd. Henry L. Wheeler u. Treal B. Johnson, Amer. chem. Journ. **29**, 478, 492 (1903).

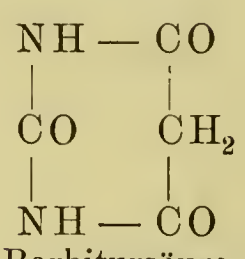
3. Hydropyrimidine.

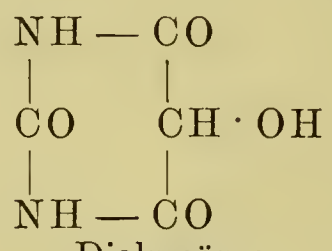

Tetrahydropyrimidin

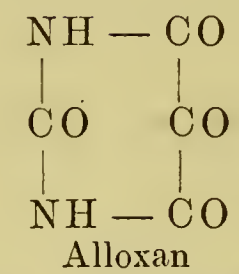

Urazil


Hexahydropyrimidin


Dihydrourazil


Barbitursäure (Malonylharnstoff)

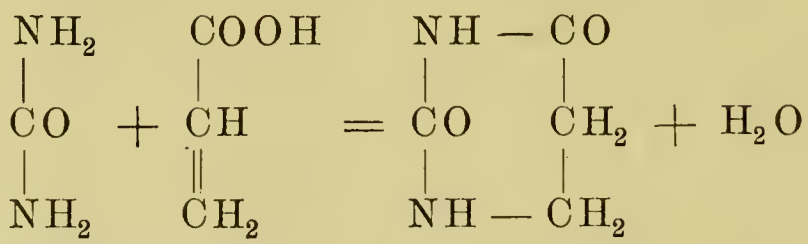

Dialursäure (Tartronylharnstoff)


Alloxan (Mesoxalylharnstoff).

Wie bei den früher besprochenen Ringen, welche Doppelbindungen enthalten, so können auch beim Pyrimidin die doppelten Bindungen durch Reduktion oder Oxydation gelöst werden und Verbindungen entstehen, die wir als Abkömmlinge eines hydrierten Pyrimidins betrachten dürfen, das Urazil z. B. als Diketoverbindung eines Tetrahydropyrimidins, die Barbitursäure als Triketo-, das Alloxan als Tetraketoverbindung eines Hexahydropyrimidins.

Diese Hydropyrimidine haben wegen ihrer Beziehungen zu den Pyrimidinen und Purinen Interesse. Hydrourazile sind vielleicht diejenigen Substanzen, aus denen durch Oxydation die in den Organen bezw. in Nukleinsäuren enthaltenen Pyrimidine entstanden sind. Die synthetischen Methoden, nach denen einige von ihnen gewonnen wurden, lassen dies nicht unmöglich erscheinen.

Dihydrourazil entsteht beim Erhitzen von Akrylsäure und Harnstoff.



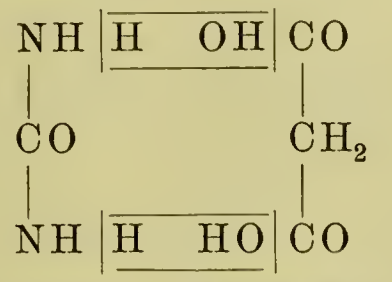
In analoger Weise bildet sich bei Anwendung von Krotonsäure 4-, bei Anwendung von Methakrylsäure 5-Methyldihydrourazil[1]). Die Oxydation zu Urazilen gelingt allerdings nicht mit den gewöhnlichen Oxydationsmitteln. Man muß die Hydrourazile in Monobromderivate überführen; aus ihnen läßt sich dann beim Erhitzen mit Pyridin Brom zusammen mit Wasserstoff abspalten.

Die **Barbitursäure** bildet das wichtige Ausgangsmaterial zur Darstellung von Pyrimidin und einer Reihe seiner Derivate. Es wird

---

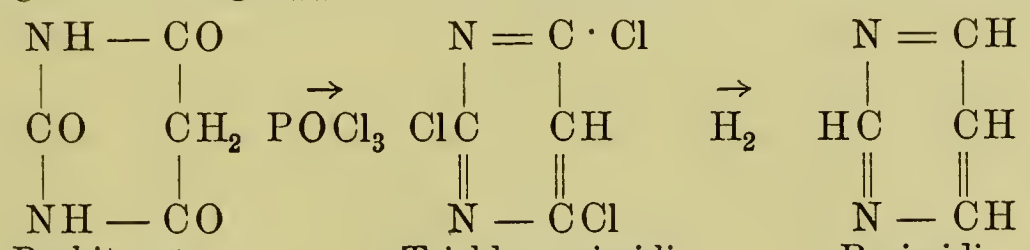
[1]) E. Fischer-G. Röder, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3751 (1901).

erhalten durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von Harnstoff und Malonsäure.



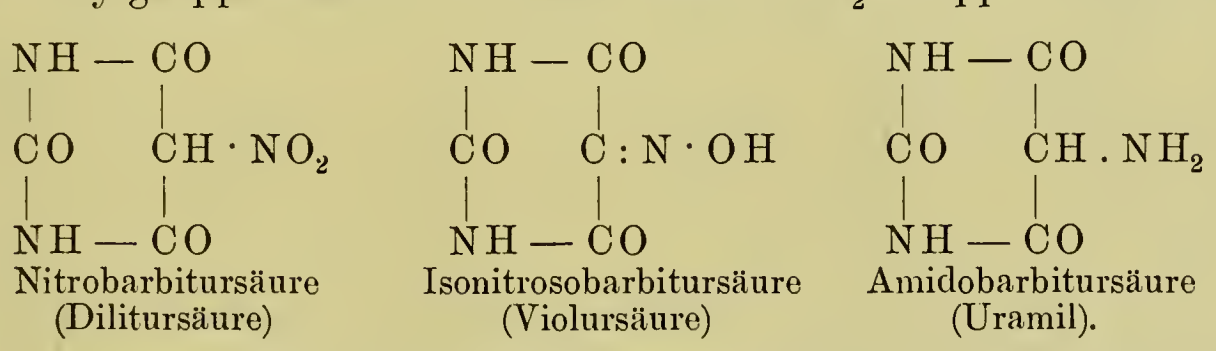
Harnstoff Malonsäure.

Durch Phosphoroxychlorid entsteht aus ihr Trichlorpyrimidin, das sich zu Pyrimidin reduzieren läßt. Auch lassen sich die Chloratome gegen Aminogruppen etc. austauschen.



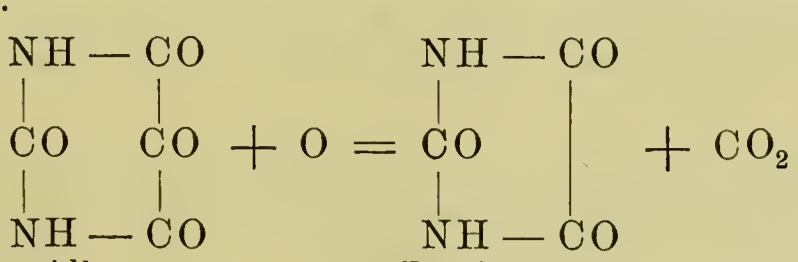
Barbitursäure Trichlorpyrimidin Pyrimidin

Durch rauchende Salpetersäure entsteht aus Barbitursäure Nitrobarbitursäure, durch salpetrige Säure Isonitrosobarbitursäure. Beide können zu Uramil reduziert werden. Auch durch Metalle, Brom und Alkylgruppen ist der Wasserstoff der CH_2-Gruppe ersetzbar.



Nitrobarbitursäure (Dilitursäure) Isonitrosobarbitursäure (Violursäure) Amidobarbitursäure (Uramil).

Alloxan $C_4H_2O_4N_2 + 4H_2O$ entsteht durch Oxydation der Harnsäure mit Salpetersäure. Es ist eine starke Säure, deren Lösungen die Haut nach einiger Zeit rot färben; mit Eisenchlorid färben sich ihre Lösungen indigoblau. Durch Einwirkung von Alkalien oder Erdalkalien in der Kälte wird es unter Bildung von alloxansauren Salzen aufgespalten, beim Kochen mit Alkalien zerfällt es in Harnstoff und Mesoxalsäure. Durch Kochen mit verdünnter Salpetersäure wird es zu Parabansäure und Kohlensänre oxydiert, ein Beispiel für „Ringverkleinerung".

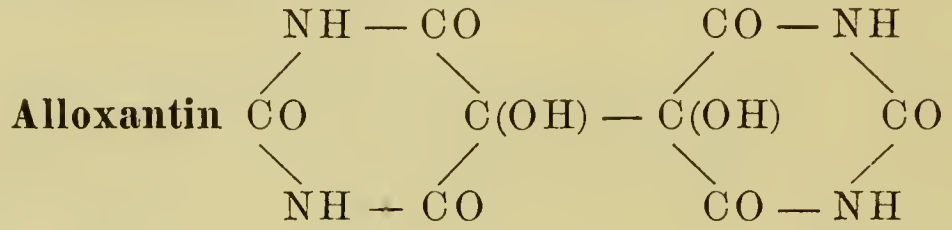


Alloxan Parabansäure.

Eine ähnliche Oxydation scheint das Alloxan im Organismus des Kaninchen zu erfahren; nur geht die Oxydation über die Para-

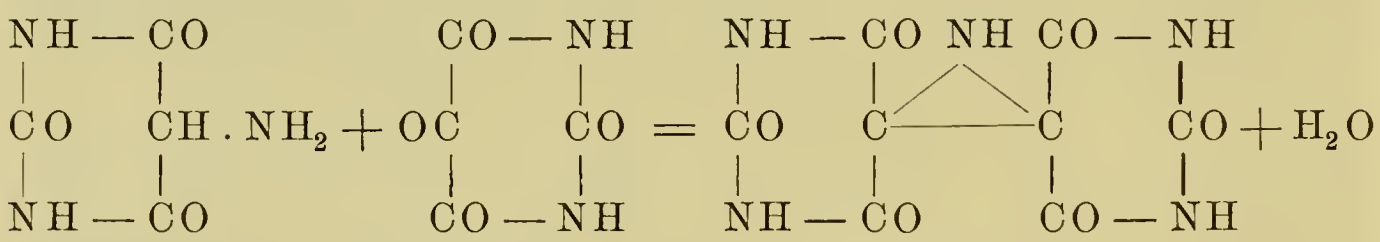
bansäure gleich weiter bis zur Bildung von Oxalsäure [1]) (vgl. oben S. 537).

Durch Reduktion von Alloxan mit Zink und Salzsäure in der Kälte, Zinnchlorür oder Schwefelwasserstoff entsteht



Alloxantin.

Das Alloxantin $C_8H_6O_8N_4 + H_2O$ entsteht auch aus der Harnsäure durch warme verdünnte Salpetersäure, sowie durch direkte Vereinigung von Dialursäure und Alloxan. Seine heiße, wässerige Lösung gibt mit Barytwasser einen veilchenblauen Niederschlag, der beim Kochen allmählich farblos wird. Beim Stehen an ammoniakalischer Luft rötet es sich allmählich. Eine prachtvoll purpurrote Färbung bildet sich sofort, wenn man einige Körnchen Alloxantin mit einem Tropfen Salpetersäure vorsichtig abdampft und den Rückstand mit Ammoniak betupft. Die Reaktion beruht darauf, daß sich Alloxan bildet und aus diesem Uramil, das sich mit ersterem zu Murexid kondensiert.



Uramil Alloxan Murexid.

Das Murexid erhält man in granatroten Prismen mit grünem Oberflächenreflex, wenn man eine ammoniakalische Lösung von Uramil und Quecksilberoxyd kocht und die filtrierte Lösung erkalten läßt. Seine Lösung wird durch Kalilauge blau gefärbt.

Auf der Bildung von Murexid beruht die zum Nachweis von Harnsäure benutzte Murexidprobe: Man dampft eine kleine Menge der Harnsäure mit etwas Salpetersäure zur Trockne. Der Rückstand färbt sich beim Befeuchten mit Ammoniak purpurrot, auf Zusatz von Kalilauge schlägt die Farbe in blau um. Bei anderen Purinkörpern, welche den „Alloxankern“ enthalten, besonders Xanthin und Methylxanthin empfiehlt es sich an Stelle der Salpetersäure Chlorwasser bezw. Salzsäure und Kaliumchlorat zu verwenden [2]). („Weidels Reaktion.“)

Im Tierkörper sind die Ketohexahydropyrimidine bisher nicht aufgefunden und auch nicht als Abbauprodukte anderer Stoffe, besonders der Purine beobachtet worden.

---

[1]) H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 379 (1899).

[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2236 (1897).

Dagegen findet sich in Pflanzen Alloxantin. Es entsteht beim Kochen mit Säuren aus Konvizin[1]). Das Konvizin ist anscheinend ein Glykosid und findet sich zusammen mit Vizin im Samen der Wicken und Saubohnen.

Auch Vizin scheint in glykosidischer Bindung einen Körper zu enthalten, der in die vorstehende Gruppe gehört. Bei der Keimung des Wickensamens scheint sich das Vizin zu ersetzen. Das Vorkommen eines Hydropyrimidins in Pflanzensamen ist von Bedeutung, da es, ähnlich wie wir dies vom Zytosin und Thymin vermuteten, zum Aufbau von Purinen und weiter von Nukleinsäuren verwendet werden könnte.

---

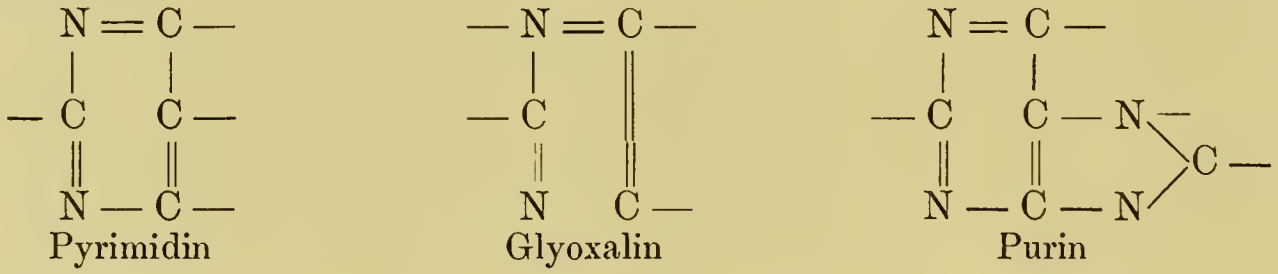
[1]) H. Ritthausen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 892, 2107 (1896); Journ. f. prakt. Chem. N. F. **24**, 202. E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 147 (1891), **17**, 215 (1893).

39. Kapitel.

Purine. 1. Übersicht über die Purine. 2. Über das Vorkommen der Purine in tierischen Geweben. 3. Bildung und Umwandlung der Purine in den Geweben, 4. Die Purine des Harns. 5. Die Purine im Stoffwechsel der Säugetiere. 6. Die Purine im Stoffwechsel der Vögel. 7. Die Synthese der Purine im Tierkörper, 8. Die Purine der Pflanzen.

Purine.

Die Purinkörper enthalten einen Doppelkern, dessen einer Teil dem Kern der Pyrimide, dessen anderer Teil dem der Glyoxaline entspricht.

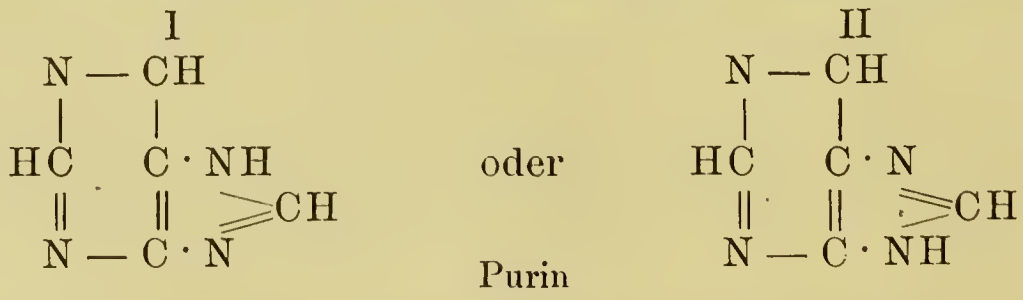


Pyrimidin Glyoxalin Purin

In dieser Gruppe finden wir eine Reihe der bestgekannten Stoffe des Tier- und Pflanzenkörpers: Hypoxanthin, Xanthin, Adenin und Guanin, Stoffe, die bei der hydrolytischen Spaltung der Nukleinsäuren, der wesentlichen Bestandteile der Zellkerne, entstehen, ferner die Harnsäure, die sich aus ihnen im Stoffwechsel bilden kann. Im Pflanzenreich finden wir weiter Purine, die dem Menschen als wertvolle Genußmittel dienen — Kaffein, Theobromin, Theophyllin — oder wirksame Arzneien liefern.

1. Übersicht über die Purine.[1])

Das **Purin,** die Muttersubstanz dieser Gruppe, ist synthetisch dargestellt. Ihm kommt eine der beiden folgenden Formeln zu



I oder II

Purin

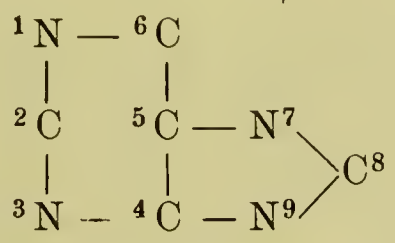
[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 435 (1899).

Zwischen beiden läßt sich eine Entscheidung bisher nicht treffen. Es wird im folgenden die Formel I bevorzugt.

Das Purin $C_5H_4N_4$ ist eine hübsch kristallisierende Substanz, die sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze bildet, sie ist leicht löslich in Wasser[1]). E. Fischer hält es nicht für unmöglich, daß „es selbst sowie die Methylpurine im tierischen und pflanzlichen Organismus entstehen."

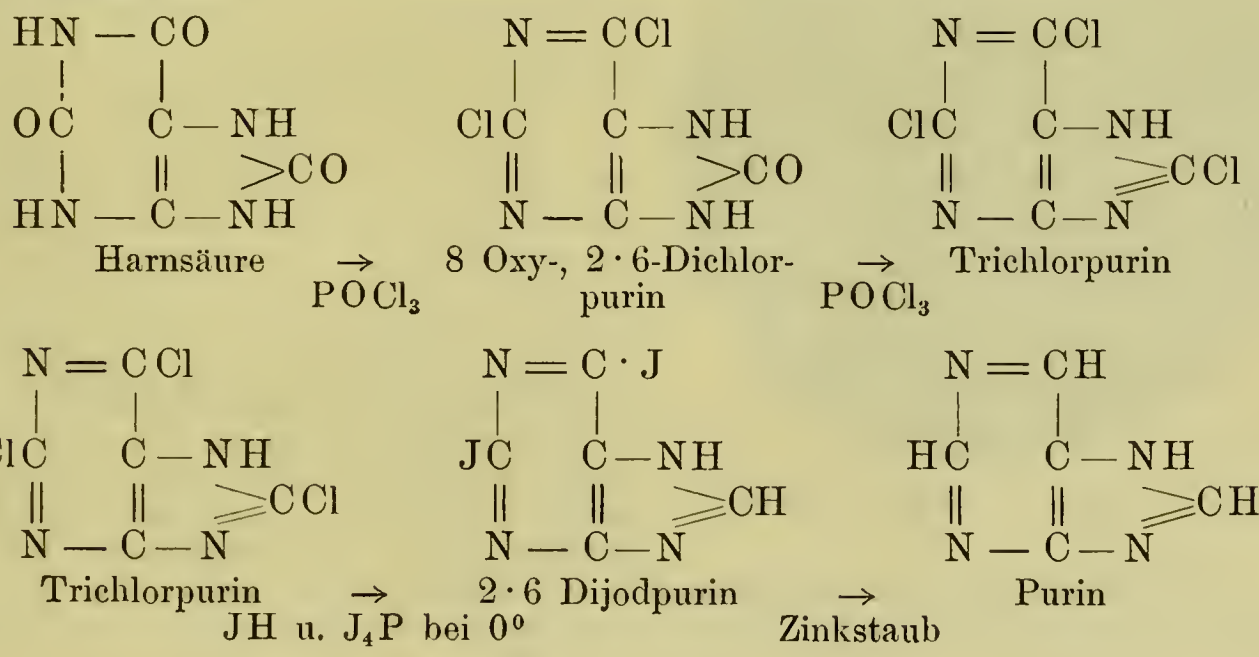
Der Wasserstoff kann ersetzt werden durch die Halogene, durch die Hydroxyl-, Hydrosulfid-, durch die Aminogruppe, die Oxalkylgruppe u. a.

Der Bezeichnung der Substituenten wird folgendes Schema zugrunde gelegt



Halogenpurine.

Die Halogenpurine dienen als Zwischenstufen bei der synthetischen Darstellung der Purine. Sie werden erhalten durch entsprechend abgeänderte Einwirkung der Halogene des Phosphors auf Oxypurine. Das Halogen läßt sich durch Reduktionsmittel gegen Wasserstoff, durch Alkalien gegen die Hydroxylgruppe, durch Einwirkung von Ammoniak gegen die Aminogruppe austauschen. Als Beispiel eines solchen Reaktionsverlaufes diene die Bildung von Purin aus Harnsäure.

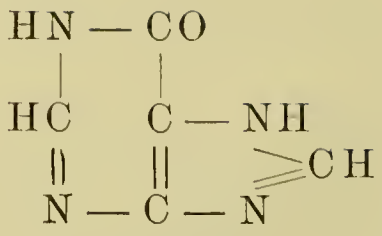


Oxypurine.

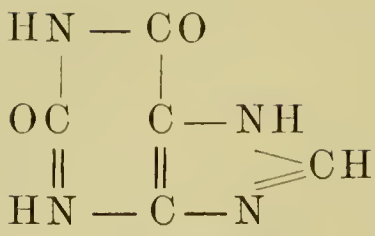
Oxypurine sind Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure. Ihre Formeln werden meist in der der Oxyform tautomeren Ketoform wiedergegeben.

---

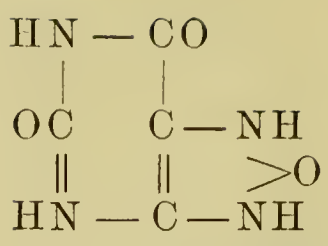
[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2550 (1898).



6 Oxypurin (Hypoxanthin)



2·6 Dioxypurin (Xanthin)



2·6·8 Trioxypurin (Harnsäure).

Hypoxanthin[1]) (Sarkin) $C_5H_4ON_4$ scheidet sich aus heiß gesättigter wässeriger Lösung in weißen Flocken ab, löslich in 69,5 Teilen siedendem und 1415 Teilen Wasser von 19° C, leicht löslich in Mineralsäuren und Alkalien. In verdünntem Barytwasser gelöst, wird es von kalt gesättigtem Barytwasser gefällt.

Das salzsaure Hypoxanthin kristallisiert mit 1 Mol. H_2O aus konzentrierter Salzsäure; es wird ebenso wie das Sulfat und Nitrat durch Wasser zersetzt. Es bildet ein charakteristisches Pikrat.

In den Lösungen des Hypoxanthins entsteht beim Zusatz einer ammoniakalischen Silberlösung ein Niederschlag, der aus heißer Salpetersäure bei Gegenwart von etwas Silbernitrat in Nadeln kristallisiert (Fig. 28). Behandelt man ihn mit Ammoniak, so bildet sich Hypoxanthinsilber.

Beim Kochen mit essigsaurem Kupfer entsteht ein brauner Niederschlag von Hypoxanthinkupfer; Hypoxanthin wird von Kupfersulfat und Natriumbisulfit, Kupfersulfat und Natriumhyposulfit in der Wärme, von Bleizucker und basisch essigsaurem Blei erst nach Zusatz von Alkali gefällt[2]). Hypoxanthin gibt nicht die Xanthinprobe und nicht die Weidelsche Reaktion.

Fig. 28. Salpeters. Hypoxanthinsilber.

Darstellung aus Fleisch[3]). 30 g Fleischextrakt werden in drei Viertel Liter Wasser gelöst und mit Bleiessig gefällt. Das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff entbleit, auf 200 ccm eingedampft und mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der Niederschlag wird mit schwach ammoniakhaltigem Wasser gewaschen, in Salpetersäure (spez. Gew. 1,1), der man etwas Harnstoff zusetzt, unter Erwärmen gelöst und filtriert. Nach dem Erkalten sammelt man den Niederschlag, befreit ihn durch Behandeln mit silberhaltigem Ammoniak von Salpetersäure, wäscht auf dem Filter gründlich mit Wasser und zerlegt ihn mit Schwefelwasserstoff in der Siedehitze oder mit Salzsäure (s. S. 569).

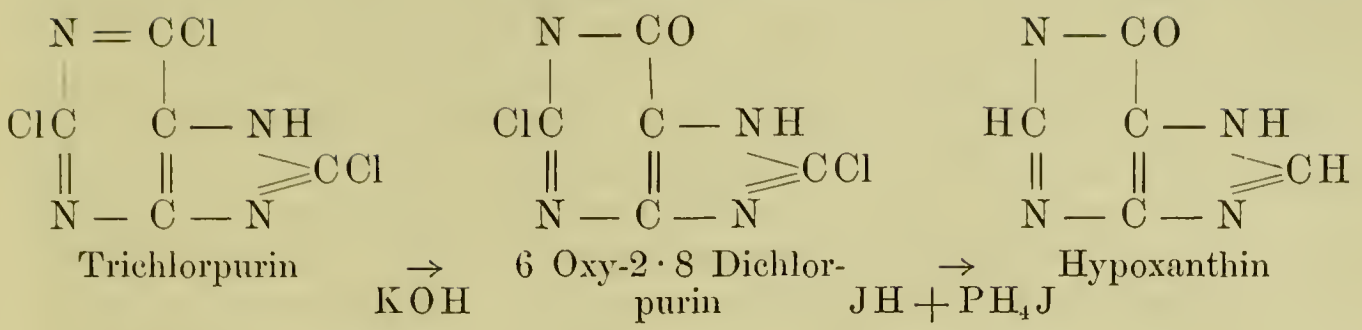
---

1) G. Bruhns, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 533 (1890). M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 385 (1897).

2) Drechsel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**. 2454. P. Balke, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **47**, 537 (1893). M. Krüger, Zeitschr. f. physiol, Chem. **18**, 351 (1893). **20**, 170 (1894).

3) C. Neubauer. Zeitschr. f. analyt. Chem. **6**, 33 (1867). Strecker, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. 108.

Synthese[1]).

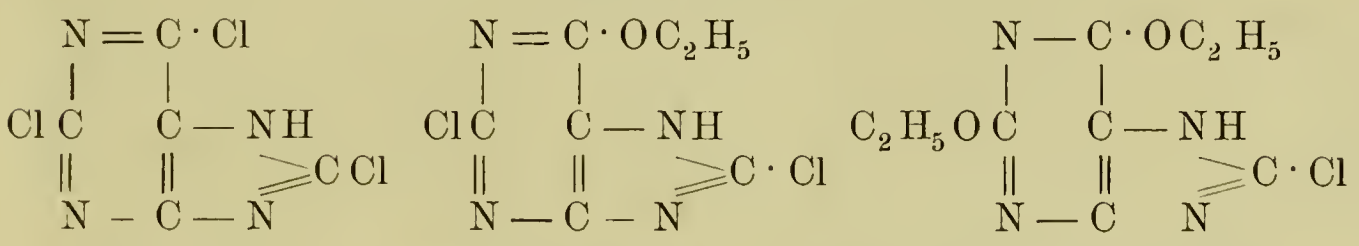


Xanthin $C_5H_4O_2N_4$ aus konzentrierten wässerigen Lösungen, amorph, scheidet sich aus stark verdünnter, heißer, ein wenig Alkali enthaltender Lösung, nach Übersättigen mit Essigsäure beim langsamen Abkühlen in farblosen, glänzenden Drusen ab, die aus mikroskopisch kleinen, sehr zierlich gruppierten, dünnen, großen, rhombischen Platten bestehen[2]). Es löst sich in etwa 13—14000 Teilen kaltem und 13—1400 Teilen heißem Wasser, leichter in Alkalien. Aus der warmen alkalischen Lösung scheidet sich das Xanthin mit Alkali zusammen kristallinisch ab; die Alkaliverbindung löst sich zum Unterschied von Paraxanthin und Heteroxanthin in Natronlauge[3]).

Xanthin bildet mit Mineralsäuren kristallinische Salze, die, wie die des Hypoxanthins, durch Wasser leicht zerlegt werden. Aus sauren Lösungen wird es durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Der Niederschlag ist in Ammoniak etwas löslich, löst sich in heißer Salpetersäure, scheidet sich aber aus dieser nur unvollkommen in mikroskopischen Drusen zarter gekrümmter Nadeln aus. Es wird durch Kupferazetat beim Kochen gefällt.

Xanthinprobe. Beim Abdampfen mit Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) bleibt ein gelber Rückstand, der sich in Natronlauge mit gelbroter Farbe löst und beim Erhitzen purpurrot wird[4]). (Weidels Reaktion s. S. 556).

Synthese[5]).



---

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2226, 2400 (1897).
[2]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 226 (1897).
[3]) M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 357 (1898).
[4]). E. Fischer, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **215**, 310, 1882.
[5]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2235 (1897).

Harnsäure[1]) $C_5H_4O_3N_4$ bildet ein weißes Pulver, welches aus mikroskopischen, rhombischen oder rechtwinkligen Täfelchen besteht. Bei 18° C löst sie sich in reinem Wasser im Verhältnis von 1 : 39480. Bei 40° im Verhältnis von 1 : 2400. Mäßig verdünnte Säuren beeinflussen die Löslichkeit nur wenig. Konzentrierte Schwefelsäure löst Harnsäure beim Erwärmen. Beim Erkalten kristallisiert schwefelsaure Harnsäure aus. Aus einer Lösung von Harnsäure in Schwefelsäure (1 Teil konzentrierte Schwefelsäure, 2 Teile Wasser) scheidet sich die Harnsäure beim Verdünnen unverändert wieder ab.

Die Harnsäure vermag nicht, wie Hypoxanthin oder Xanthin als Base zu wirken. Der basische Charakter des Purins wird mit dem Eintreten der Hydroxylgruppen in zunehmendem Maße herabgedrückt. Harnsäure hat den Charakter einer schwachen Säure. Sie löst sich leicht in Alkalilauge, in Piperazin, Lysidin; mit Nukleinsäure, Thyminsäure u. a. gibt sie bei Gegenwart von Alkali komplexe Verbindungen, aus denen sich die Harnsäure durch Zusatz von Salz- oder Schwefelsäure nicht abscheiden läßt.

Mit Alkalien bildet Harnsäure 2 Reihen von Salzen: Monourate und Biurate. Die Urate der Alkalien entstehen, wenn man Harnsäure in der berechneten Menge Kali- oder Natronlauge löst, die Monourate auch, wenn man in die Lösungen, die man durch einen Überschuß des Alkalihydrats erzielt hat, Kohlensäure einleitet. Die Monourate der Erdalkalien und Metalle bilden sich durch Umsetzung der Alkalibiurate mit den entsprechenden Salzen. Bei Zusatz von Ammonsalzen scheidet sich aus den Lösungen der Harnsäure in Alkalien harnsaures Ammoniak ab.

Die Biurate sind in Wasser leichter löslich als die Monourate, die Monourate leichter als die Harnsäure[2]). Es löst sich 1 Teil neutrales (n) oder saures Salz (s) in folgenden Mengen Wasser:

	Li	K		Na		NH_4	Ca		Mg		Sr	Ba
	s	n	s	n	s	s	n	s	s	n	s	n
kalt	370	44	790	77	1150	1600	1500	603	3750	4300	5300	7900
kochend	39	35	75		122		1440	276	160	1790	2300	2700

Da die Harnsäure eine sehr schwache Säure ist — in einer gesättigten wässerigen Lösung sind etwa 10% elektrolytisch dissozi-

[1]) Behrend, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **251**, 250 (1888). W. His-Th. Paul, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 1 (1900). Fr. J. Smale, Centralbl. f. Physiol. **9**, 385 (1895). G. Rüdel, Arch. f. experim. Pathol **30**, 469 (1892). A. Kossel-Goto, Marb. Sitzgsber. 1900; Zeitschr. f physiol. Chem. **30**, 473 (1900). Minkowski, Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med. **18**. H. Kionka, Zeitschr. f. experim. Pathol. **2**, 17 (1905). E. Frey, ebenda.

[2]) v. Schilling, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **122**, 241 (Neubauer-Vogel).

iert — so unterliegen ihre Salze in entsprechendem Maße der hydrolytischen Dissoziation und werden schon durch schwache Säuren, selbst Kohlensäure zersetzt.

Die Harnsäure wird aus ihren Lösungen vollkommen abgeschieden durch Phosphorwolframsäure, durch ammoniakalische Silberlösung bei Gegenwart von Magesiumsalzen, durch Kupferoxydul (Lösung von Kupfersulfat mit Natriumbisulfit) ähnlich wie andere Purinbasen.

Harnsäure reduziert beim Erwärmen alkalische Kupferlösung, ein Teil der noch nicht zersetzten Harnsäure kann sich hierbei zusammen mit dem gebildeten Kupferoxydul als weißer Niederschlag abscheiden. Harnsäure gibt die Murexidprobe. Nachweis durch Überführung in Allantoin (s. S. 535).

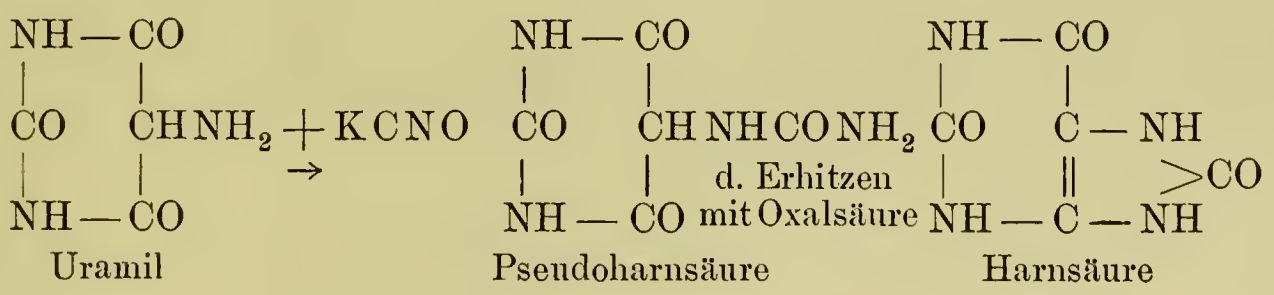
Zur Darstellung der Harnsäure benutzt man Guano[1]). Peruguano wird so oft mit Kalkmilch und Wasser ausgekocht als der Auszug noch gefärbt ist. In Lösung gehen Ammoniak, flüchtige Säuren, Harnstoff, Xanthinkörper u. a. Der Rückstand wird dann solange mit kohlensaurem Natrium ausgekocht, bis das Filtrat mit Salzsäure keinen Niederschlag mehr gibt. Die gesamte Lösung wird zuerst mit essigsaurem Natrium, dann mit Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt. Der hierbei entstehende Niederschlag von Harnsäure und Guanin wird ausgewaschen und mit mäßig verdünnter Salzsäure ausgekocht, wobei Guanin in Lösung geht. Die Harnsäure aber — gefärbt — zurückbleibt. Durch Umkristallisieren aus konzentrierter Schwefelsäure und Zersetzen des Sulfats mit Wasser läßt sie sich völlig reinigen[2]).

Nach E. Salkowski werden 50 g Guano fein gerieben, mit 500 ccm Wasser und 100 ccm Natronlauge zum Sieden erhitzt und einige Zeit darin erhalten, indem man das Verdampfende durch heißes Wasser ersetzt. Man filtriert und gießt das Filtrat in siedende 20%ige Schwefelsäure usw.

Noch geigneter zur Darstellung von Harnsäure sind die ungefärbten Schlangenexkremente[3]). Sie werden mit verdünnter Natronlauge erhitzt, das Filtrat wird mit Kohlensäure gesättigt und das ausgeschiedene und abfiltrierte, saure harnsaure Natrium mit verdünnter Salzsäure gekocht. Die abgeschiedene Harnsäure filtriert man nach dem Erkalten ab und wäscht sie mit Wasser aus.

Synthesen der Harnsäure[4]).

I.[4])



---

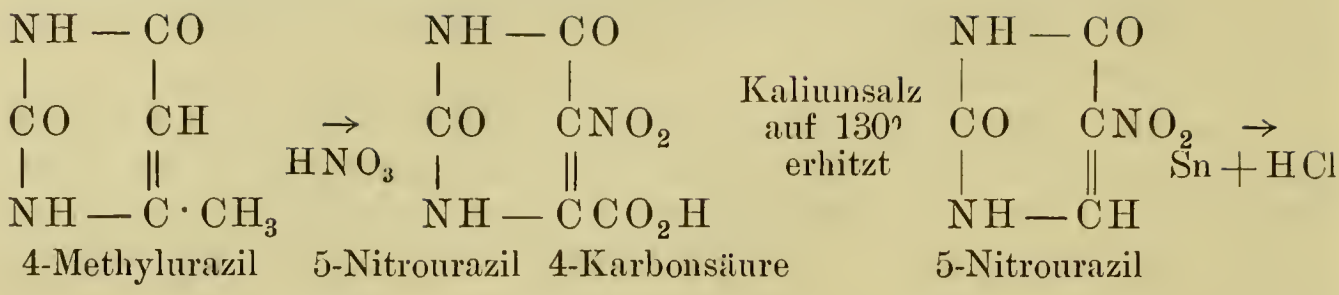
[1]) Strecker, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **118**, 152 (1861).

[2]) Vgl. J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 341 (1893).

[3]) F. Hoppe-Seylers Handb. d. physiol. u. pathol.-chem. Analyse. Berlin 1903, S. 136.

[4]) E. Fischer-L. Ach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 2473 (1895).

II.[1])



4-Methylurazil — 5-Nitrourazil — 4-Karbonsäure — 5-Nitrourazil

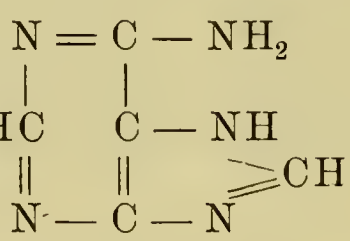
5-Amidourazil — Oxyurazil — 4 · 5-Dioxyurazil

4—5-Dioxyurazil — Harnsäure

Aminopurine.

Von Aminopurinen ist im Tier- und Pflanzenreich bisher nur das Adenin gefunden worden. Es wurde zuerst von Kossel aus Pankreasdrüsen vom Rinde, später auch aus Tee-Extrakt u. a. dargestellt.

Adenin



Adenin $C_6H_5N_5$, 6 Aminopurin[2]), scheidet sich aus der konzentrierten wässerigen Lösung beim Abkühlen in mikroskopischen, wasserfreien vierseitigen Pyramiden ab, aus verdünnten, kalten Lösungen in langen, nadelförmigen Kristallen (sechsseitigen Säulen), die bei 53° C sich plötzlich trüben. Aus ammoniakalischer Lösung kristallisiert es beim Einleiten von Kohlensäure wasserfrei. 1 Teil löst sich in 153—156 Teilen Wasser von 18° C. Es sublimiert im Ölbad bei 220°, bei schnellem Erhitzen schmilzt es unter Zersetzung bei 360—365°. Es bildet mit Mineralsäuren lösliche Salze, die sich im Unterschied zu

---

[1]) Behrend-Roosen, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **251**, 235 (1888).

[2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 250 (1886); **12**, 241 (1888) G. Bruhns, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 533 (1890); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 225 (1890). A. Kossel u. G. Bruhns, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 1 (1892). C. Wulff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 506 (1893). M. Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 160 (1892). E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2241 (1897).

denen des Hypoxanthins und Xanthins umkristallisieren lassen. Es bildet ferner ein charakteristisches Oxalat und ein in kaltem Wasser sehr schwer lösliches Pikrat, das sich aus Wasser umkristallisieren läßt und viel schwerer löslich als das des Hypoxanthins ist. Adenin löst sich sehr leicht in Alkalien. In wässerigem Ammoniak ist es leichter löslich als Guanin, schwerer als Hypoxanthin; aus dieser Lösung wird es durch ammoniakalische Silberlösung gefällt, die Fällung löst sich in warmer Salpetersäure und scheidet sich beim Erkalten in nadelförmigen Kristallen ab.

Kupfersulfat und Natriumhyposulfit fällen Adenin noch aus sehr verdünnten Lösungen, dagegen wird es nicht gefällt durch basisches Bleiazetat, auch nicht nach Zusatz von Ammoniak.

Adenin gibt nicht die Xanthin- und Murexidprobe. Digeriert man Adeninsulfat mit Zink und Salzsäure im Wasserbade, so tritt nach einiger Zeit eine schöne Purpurfärbung auf, welche später wieder verschwindet. Die farblose Lösung gibt nach dem Verdünnen mit Wasser und Übersättigen mit Natronlauge eine anfangs rubinrote, später braunrote Färbung. Dieselbe Reaktion gibt Hypoxanthin, nicht Guanin und Kaffein.

Mit salpetriger Säure sowie durch die Fäulnis geht es in Hypoxanthin über.

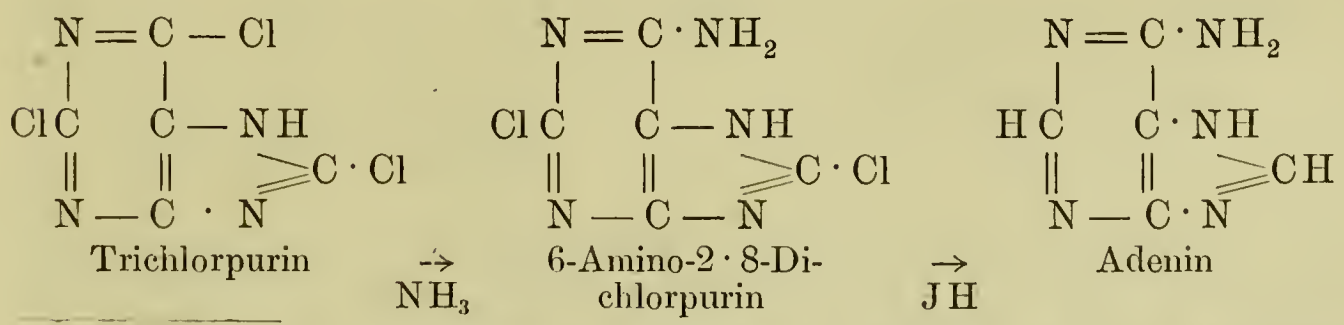
Mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 180—200° erhitzt, zerfällt es in Ammoniak, Kohlensäure, Ameisensäure und Glykokoll

$$C_5H_5N_5 + 8H_2O = 4NH_3 + CO_2 + 2CH_2O_2 + C_2H_5O_2N.$$

Zur Darstellung von Adenin[1]) dient der Alkoholextrakt von Teeblättern oder die Hefe nach dem Kochen mit Säuren. Der Teeextrakt wird mit Wasser verdünnt, zur Abscheidung der Huminsubstanzen mit Schwefelsäure stark angesäuert, nach einiger Zeit filtriert, mit Ammoniak alkalisiert und mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der gallertige Niederschlag wird durch Kolatur gesammelt und mit Salzsäure zerlegt. Das Filtrat vom Chlorsilber wird mit Natronlauge neutralisiert, mit Tierkohle entfärbt und eingedampft. Der Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zur weiteren Reinigung und Trennung von anderen Basen wird das Rohprodukt in Salzsäure oder Schwefelsäure gelöst. Aus der durch Tierkohle entfärbten Lösung fällt beim Erkalten Adeninchlorhydrat aus. Dieses löst man unter Erhitzen und scheidet durch Ammoniak das Adenin ab.

Anstatt mit ammoniakalischer Silberlösung kann man mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit fällen, nachdem man durch Natronlauge die Säuren abgestumpft und zum Sieden erhitzt hat Der Niederschlag wird mit heißem Wasser gewaschen und mit farblosem Schwefelammonium vorsichtig zersetzt.

Synthese[2]).

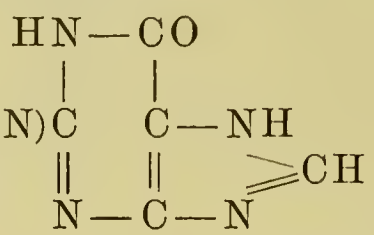


[1]) M. Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 160 (1891); **21**, 274 (1895).
[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2238 (1897).

Aminooxypurine.

Auch von Aminoxypurinen ist im Tierreiche bisher nur eines aufgefunden worden, das Guanin.

Guanin



Guanin $C_5H_5N_5O$. 2 Amino - 6 Oxypurin[1]) erhält man zunächst meist als ein farbloses amorphes Pulver. Löst man es in sehr verdünnter Kalilauge unter Erwärmen, fügt ein Drittel des Volumens Alkohol hinzu und übersättigt mit Essigsäure, so scheiden sich dem Kreatininchlorzink ähnliche Drusen aus. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, nur wenig löslich in Ammoniak, leicht löslich in Natronlauge. Aus der Lösung der Natriumverbindung wird es durch Salmiak gefällt.

Es wird durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit, sowie durch Kupfersulfat und Thiosulfat gefällt.

Es bildet mit Säuren kristallisierende Salze, welche wie die des Hypoxanthins und Xanthins durch Wasser zerlegt werden. Das Sulfat $2C_5H_5ON_5 \cdot H_2SO_4$ kristallisiert mit $2H_2O$ (Unterschied von 6 Amino-2 Oxypurin).

Durch Metaphosphorsäure wird Guanin fast quantitativ gefällt (Hypoxanthin wird nicht gefällt, Adenin ist im Überschuß der Metaphosphorsäure löslich).

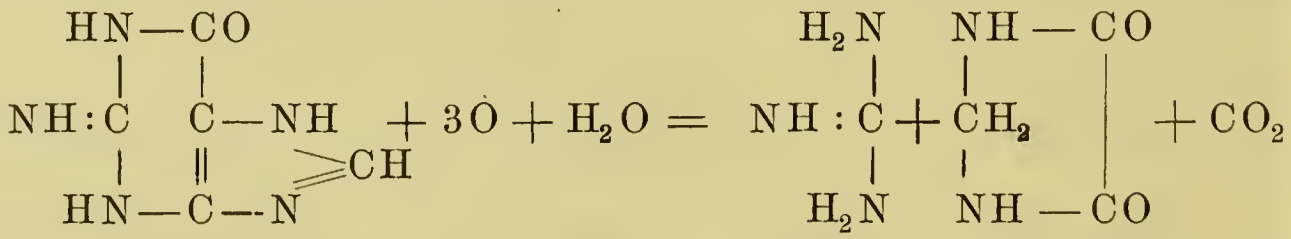
Pikrinsäure gibt ähnlich wie mit Adenin einen fast unlöslichen goldgelben kristallinischen Niederschlag, der auch der Hydrolyse unterliegt.

Silbernitrat fällt Guanin aus salpetersaurer Lösung, die Silberverbindung ist in kochender Salpetersäure schwer löslich und scheidet sich beim Erkalten in Nadeln aus.

Nach dem Abdampfen mit Salpetersäure färbt sich der Rückstand beim Zusatz von Natronlauge braunrot, beim Erhitzen blauviolett. Mit Diazobenzolsulfosäure gibt Guanin in sodaalkalischer Lösung eine rotgefärbte Verbindung.

Durch salpetrige Säure wird Guanin in Xanthin übergeführt.

Bei der Oxydation mit Salzsäure und Natriumchlorat liefert es Guanidin, zu dessen Isolierung das Pikrat dient, und Parabansäure.



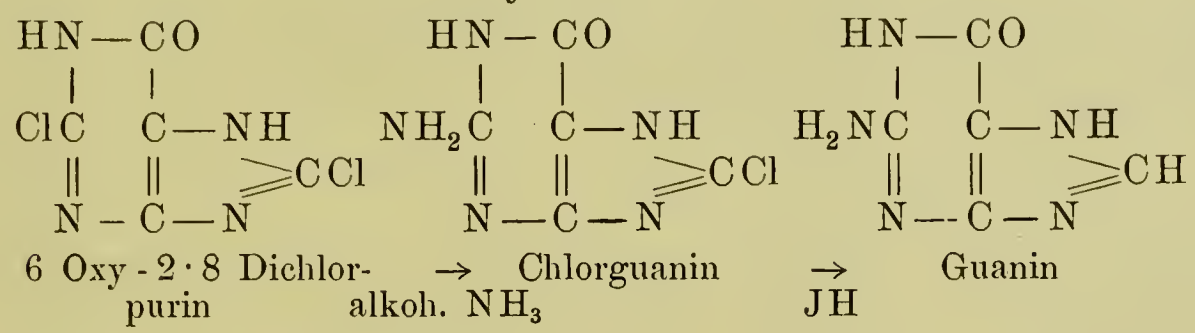
Guanin — Guanidin — Parabansäure

[1]) L. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 226 (1897). C. Wulff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 468 (1892). Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 17 (1882). E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2253 (1897). R. Burian, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 696 (1904). H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 425 (1906). E. Fischer, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **215**, 309. Strecker, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **118**, 159 (1861).

Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure zerfällt es in Ammoniak, Kohlensäure, Ameisensäure und Glykokoll.

Darstellung von Guanin[1]). Es wird aus Guano zunächst zusammen mit der Harnsäure gewonnen und von dieser durch Auskochen mit verdünnter Salzsäure getrennt (s. o.). Das auskristallisierte salzsaure Guanin zerlegt man mit Ammoniak und löst das freie Guanin in kochender, starker Salpetersäure, um alle beigemengte Harnsäure zu zerstören. Beim Erkalten kristallisiert Guaninnitrat.

Synthese.



2. Über das Vorkommen der Purine in tierischen Geweben.

Wenn man tierische Gewebe eine, wenn auch nur kurze Zeit nach dem Tode untersucht, so findet man in ihnen stets Purine in freiem Zustande, d. h. aus den Wasserextrakten lassen sich solche durch Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung abscheiden. Man erhält aber hierbei nie ihre Gesamtmenge. Die Menge der Purine wird eine größere, wenn man die Gewebe vor dem Fällen der Purine mit einer Mineralsäure kocht. Ein Teil der Purine kann also in den Geweben frei sein, ein Teil ist stets gebunden[2]).

Die Methoden zur Bestimmung der Purine in den Geweben sind noch in der Entwickelung begriffen. Sie stoßen auf die Schwierigkeit, daß die Menge der Purine klein ist im Verhältnis zu der Menge der anderen stickstoffhaltigen Substanzen, mit denen sie sich zusammen in den Geweben befinden.

Hat man ferner die Gewebe, um die Gesamtmenge der Purine zu gewinnen, mit einer Säure gekocht, so enthält der Gewebsauszug Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, die auf der einen Seite die Fällung der Purine, sei es durch ammoniakalische Silberlösung, sei es durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit, verhindern, auf der anderen in die Niederschläge mit hineingehen können. Bis zu einem gewissen Grade scheinen diese Schwierigkeiten in dem folgenden, allerdings etwas umständlichen Verfahren überwunden zu sein.

Bestimmung der Gesamtpurine in tierischen Organen[3]). Der Organbrei wird mit der zehnfachen Menge 0,5—1%iger Schwefelsäure zwölf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert, kocht den Rückstand aus und versetzt die eingeengten Filtrate mit einem großen Überschuß von Barythydrat. Der Baryt wird durch Kohlensäure abgeschieden, das Filtrat mit Essigsäure

---

[1]) Strecker, Liebigs Annal. f. Chem. u. Pharm. **118**, 152 (1861). C. Wulff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 469 (1892).

[2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, **5**, **7**, **8**.

[3]) R. Burian und J. Walker Hall, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 336 (1903). W. His d. J. und W. Hagen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 350 (1900).

kräftig angesäuert und eingeengt. Man macht mit Natronlauge und etwas Natriumkarbonat stark alkalisch, filtriert etwa ausgeschiedenes Baryumkarbonat ab, fügt Salzsäure bis zur sauren Reaktion hinzu und fällt mit ammoniakalischer Chlorsilberlösung. Der Niederschlag wird einmal mit sehr verdünntem Ammoniak, dann mit heißem Wasser gewaschen. Hierauf bringt man ihn in einen Kjeldahlkolben, kocht zur Entfernung etwaigen Ammoniaks mit Magnesiumoxyd und bestimmt den Stickstoff nach Kjeldahl.

Bei der Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung entgeht ein kleiner Teil der Fällung. Um auch diese Menge zu bestimmen, wird das Filtrat der Silberfällung mit Essigsäure stark angesäuert und mit Schwefelwasserstoff entsilbert. Man dampft ein, filtriert, erhitzt zum Sieden und fällt mit basischem Bleiazetat Albumosen u. a. völlig aus, das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff entbleit. Dann wird wieder mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt und der Niederschlag wie oben weiter behandelt.

Es wurde gefunden[1]), daß vom Stickstoff des feuchten Organs in Purinkörpern enthalten sind im

Pferdefleisch	0,055 %	Kalbsthymus	0,429 bis 0,516 %
Rindfleisch	0,062 „	Schweinspankreas	0,123 „ 0,133 „
Kalbfleisch	0,071 „	Rindspankreas	0,145 „ 0,183 „
Kalbsleber	0,123 „	Kalbsmilz	0,156 %.

Im Vergleich zum Gesamtstickstoff der Gewebe erscheint die Menge des in Purinen enthaltenen Stickstoffs sehr gering. Die Zahlen zeigen ferner bedeutende Unterschiede im Puringehalt der verschiedenen Gewebe. Das Fleisch hat einen geringeren Puringehalt als die Drüsen und unter diesen zeichnet sich die Thymusdrüse durch ihren Reichtum an Purinen aus.

Das Verhältnis zwischen der Menge von Purinen, die in den Geweben frei und gebunden sind, ergibt sich aus folgenden Zahlen.

In 100 Teilen der feuchten Substanz war Stickstoff in Purinbasen:

	frei	gebunden
Kalbsthymus	0,042	
Kalbsleber	0,033	0,079
Kalbsmilz	0,046	0,101
Pferdefleisch	0,047	0,010
Rindfleisch	0,046	0,007
Kalbfleisch	0,043	0,010
Schinken	0,052	0,008

Im Fleisch der Handelsware ist also die Hauptmenge der Purine — als Hypoxanthin — frei und nur noch eine sehr geringe Menge gebunden.

Die Purine, die sich in den Geweben finden können, sind nach den bisherigen Beobachtungen nur die oben beschriebenen, nämlich Adenin, Guanin, Hypoxanthin, Xanthin.

Für die Beurteilung der Bedeutung, welche die Purinbasen im Stoffwechsel der verschiedenen Zellen haben, handelt es sich weiterhin darum, festzustellen, welche von diesen Basen in den verschiedenen Geweben tatsächlich vorkommen und in welchem Mengenverhältnisse sich diese Stoffe finden.

---

[1]) R. Burian-H. Schur, Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 309 (1900).

Trennung und Bestimmung der Purinbasen[1]). Die Purinbasen werden aus den mit Säuren gekochten Gewebsextrakten mittelst ammoniakalischer Silberlösung als Silber- oder mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit als Kupferoxydulverbindungen abgeschieden. Der Silberniederschlag wird durch Salzsäure, der Kupferniederschlag durch Schwefelwasserstoff zerlegt.

Man dampft die salzsaure Lösung zur Trockne, löst den Rückstand in heißem Wasser und versetzt mit einem Überschuß von Ammoniak. Hierbei fällt das Guanin aus. Nach 24 Stunden filtriert man den Niederschlag ab, reinigt ihn durch Behandeln mit 2% Ammoniak, läßt 24 Stunden stehen, filtriert, löst in verdünnter Natronlauge und fällt mit Essigsäure das Guanin.

Die ammoniakalischen Lösungen werden zur Entfernung von überschüssigem Ammoniak abgedampft, mit Wasser wieder verdünnt, mit Salzsäure versetzt, bis blaues Lackmoidpapier gerötet wird und mit Natriumpikrat versetzt, solange als dieses in einem Teil des Filtrats noch sofort eine Trübung erzeugt. Es fällt Adeninpikrat, das sofort vor der Saugpumpe abfiltriert wird.

Das Filtrat vom Adeninpikrat wird mit Salpetersäure angesäuert und die Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Benzol entfernt. Hierauf fällt man Hypoxanthin und Xanthin mit ammoniakalischer Silberlösung, zerlegt den Niederschlag mit Salzsäure und dampft die Chloride zur völligen Entfernung der Salzsäure mehrmals mit Wasser und Alkohol zur Trockne. Man nimmt den Rückstand mit Wasser auf: ungelöst bleibt Xanthin; in Lösung geht Hypoxanthin, gegebenenfalls zusammen mit etwas der Fällung entgangenem Adenin, das wieder durch Pikrinsäure abgeschieden wird. Man löst in Wasser und setzt wieder etwas Pikrinsäure hinzu. Entsteht hierbei eine Trübung von Adeninpikrat, so wird sie abfiltriert und mit der Hauptmenge des Adeninpikrats vereinigt. Aus dem Filtrat des Adeninpikrats scheidet sich beim Einengen Hypoxanthinpikrat in charakterischen, makroskopischen, tafelförmigen Kristallen ab.

Systematische quantitative Untersuchungen, welche mit dieser Methode an den ganzen Organen unmittelbar nach dem Tode ausgeführt wurden, liegen aber bisher nicht vor. Die Forschung beschäftigt sich z. Z. mehr mit der Untersuchung derjenigen Gewebsbestandteile, aus denen die Purinbasen beim Kochen mit Säuren entstehen, mit den Nukleinsäuren (s. Kap. 47). Es sind dies Substanzen, die in den Kernen aller Zellen, teils in salzartiger Bindung enthalten sind, teils aus zusammengesetzten Eiweißstoffen, den Nukleoproteiden, durch Spaltung entstehen.

Auch hier sind unsere Kenntnisse noch sehr lückenhaft und unsicher. Es seien folgende Beobachtungen angeführt:

Die Nukleinsäure der Thymusdrüse[2]) enthält gleiche Moleküle Adenin und Guanin, Thymin und Zytosin. Von 100 Teilen Stickstoff sind im Guanin enthalten 18,95, im Adenin 38,42, im Zytosin 11,47, im Thymin 13,11, im ganzen in den vier Basen 91,95 Teile. Nach anderen Angaben liefert diese Nukleinsäure bei der Spaltung auch Hypoxanthin und Xanthin.

Die Nukleinsäure der Milz[3]) lieferte nach einer Angabe nur Adenin und Guanin und zwar 100 g Nukleinsäure 8,27 g Adeninpikrat, 1,62 g Guanin, daneben 5,71 g Thymin und 21,43 g Zytosin-

[1]) M. Krüger und H. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 157 (1902). H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 167 (1904).

[2]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 165 (1904); **49**, 406 (1906); **53**, 14 (1907). Ivar Bang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 340 (1904).

[3]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 370 (1905). E. Salkowski, Virchows Archiv **81**, 166 (1880). M. Stadthagen, Virchows Archiv **109**, 390 (1887).

pikrat. Nach anderen Angaben enthält die Milz auch Hypoxanthin und Xanthin.

Die Nukleinsäure der Leber[1]) lieferte 2,54% Guanin, 1,90% Adenin, 2,25% Xanthin, 1,78% Hypoxanthin.

Nukleinsäure des Pankreas[2]) s. Kap. 47.

Die Inosinsäure des Muskels liefert beim Kochen mit Säure nur Hypoxanthin[3]).

Die Nukleinsäure der Spermatozoen vom Lachs[4]) enthält nur Adenin und Guanin, ebenso die des Maifisches (Alosa)[5]) 4,6% Adenin, 5% Guanin und 10% Thymin.

3. Bildung und Umwandlung der Purine in den Geweben.

Nach den soeben mitgeteilten Beobachtungen dürfen wir annehmen, daß die Purinbasen, die man aus den Organen nach dem Kochen mit Säuren erhält, aus Nukleinsäuren stammen. Und auch die „freien" Purinbasen sind mindestens zum Teil aus ihnen entstanden.

Die Gewebe enthalten nämlich Enzyme, welche die Eiweißkörper der Zellkerne spalten[6]). Aus den Nukleoproteiden entstehen durch Fermente, die dem Trypsin ähnlich zu sein scheinen, Nukleinsäuren und diese werden durch andere (?) Fermente „Nukleasen" weiter zersetzt. Aus der gelatinierenden a-Thymusnukleinsäure entsteht die nicht gelatinierende b-Thymusnukleinsäure und diese zerfällt weiter unter Bildung von Purinbasen und Phosphorsäure. Es werden daher, wenn man die Gewebe eine Zeitlang nach dem Tode liegen oder ihren wässerigen Auszug unter Zusatz eines Antiseptikums, wie Chloroform oder Thymol, eine Zeitlang stehen läßt, Purinbasen, die vorher gebunden waren, „frei"[7]). Auf die so gebildeten Purinbasen wirken weiterhin noch andere Fermente ein.

Wenn man die Angaben über die Bildung von Purinen aus Nukleinsäuren durchmustert, muß es auffallen, daß von den einen Autoren nur Adenin und Guanin, von den anderen neben ihnen auch Hypoxanthin und Xanthin gefunden wurden. Ebenso schwanken die Angaben über das Mengenverhältnis dieser vier Basen. Der Grund hierfür könnte zum Teil in der Art der Untersuchungsmethode liegen. Es wäre wohl nicht unmöglich, daß durch ein langes Kochen mit

---

1) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 519 (1904).

2) Ivar Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1898). Beiträge z. chem. Physiol u. Pathol. **4**, 1, 75 (1904). O. Fürth-E. Jerusalem, ebenda **10**, 174 (1907).

3) Haiser, Monatsh. f. Chem. **16**, 190 (1895).

4) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 57 (1899).

5) P. A. Levene-J. A. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 1 (1906).

6) F. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 84 (1903). L. Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 42 (1903). W. Jones, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 101 (1904); **42**, 35 (1904). Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 354 (1905).

7) G. Salomon, Arch. f. Physiol. 1881, S. 361. E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl.

starken Säuren Aminopurine in Oxypurine übergeführt werden (s. o.). Zum Teil liegt die Ursache aber darin, daß in den Zellen Fermente vorhanden sind, welche die Aminopurine desamidieren: „Purinoaminasen“[1]).

Wie das Adenin durch salpetrige Säure in Hypoxanthin und das Guanin in Xanthin übergeführt wird, so erfolgt diese Umwandlung auch in Extrakten der Leber, Milz, Lunge, Niere, Thymus, die man mit Chloroform in der Wärme stehen läßt. Man spricht von einer Adenase und Guanase.

$$\underset{\text{Adenin}}{C_5H_3N_4 \cdot NH_2} + HOH = \underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_3N_4 \cdot OH} + NH_3$$

$$\underset{\text{Guanin}}{C_5H_3ON_4 \cdot NH_2} + HOH = \underset{\text{Xanthin}}{C_5H_3ON_4 \cdot OH} + NH_3$$

Unentschieden mag es einstweilen bleiben, ob beide Fermente gleich oder verschieden sind. Sie gehören in eine Gruppe mit den Aminasen, denen wir bei den Aminosäuren begegneten (S. 280).

Ob die Purinoaminasen nur auf die freien Purine oder schon auf die im Verband des Nukleinsäuremoleküls befindlichen Puringruppen wirken, scheint bisher noch nicht untersucht zu sein.

Die Anwesenheit solcher Fermente erklärt es, daß man je nach der Zeit, die vom Tode des Tieres bis zur Verarbeitung (Aufkochen) des Organs verstreicht, wechselnde Mengen von Amino- und Oxypurinen findet.

Purinoaminasen finden sich auch in der Hefe. Auch Bakterien vermögen Aminopurine zu desamidieren. Wir haben also in den Purinoaminasen eine weitere Gruppe von Enzymen, die durch die ganze Reihe der Organismen verbreitet sind (vgl. S. 218).

Während es nun bisher noch nicht gelungen ist, durch die üblichen Oxydationsmittel Hypoxanthin und Xanthin in Harnsäure, also ein Mono- und Dioxypurin in das Trioxypurin überzuführen, gelingt dies leicht mit gewissen Gewebsextrakten[2]). Diese enthalten bekanntlich Substanzen, welche durch eine katalytische Wirkung den Sauerstoff zu aktivieren vermögen, „Oxydasen“ (vgl. S. 412 u. a.).

Läßt man die Chloroformwasserextrakte von Leber und Milz mit Hypoxanthin und Xanthin unter Durchleiten von Luft in der Wärme stehen, so bildet sich Harnsäure.

$$\underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + O = \underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2}$$

$$\underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2} + O = \underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3}$$

---

[1]) W. Spitzer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 194 (1899), Walter Jones, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 101 (1904); (u. C. L. Patridge) **42**, 343 (1904); (u. M. C. Winternitz) **44**, 1 (1905); **45**, 84 (1905). A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 251; **43**, 228 (1904); **46**, 354 (1905). W. Jones-C. R. Austrian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 110 (1906). A. Schittenhelm-J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 30 (1906).

[2]) W. Spitzer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 194 (1899). H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 375 (1899). A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 251, **43**, 228 (1904).

Man kann also von Purinoxydasen der Gewebsextrakte sprechen.

Da diese Organextrakte im allgemeinen zugleich Purinoaminasen enthalten, so erfolgt die Bildung von Harnsäure auch bei Zusatz von Adenin und Guanin zu den Gewebsextrakten. Aus dem Adenin entsteht durch die Adenase Hypoxanthin, aus diesem durch die Oxydase Xanthin und weiterhin Harnsäure. Aus dem Guanin entsteht durch Guanase ebenfalls Xanthin. Harnsäure kann also sowohl aus Adenin wie Guanin entstehen.

Ähnliche Umwandlungen — Desaminierung und Oxydation — erfolgen im Organismus der Tiere auch bei Fütterungsversuchen mit Purinbasen.

Vom Adenin werden beim Menschen nach Darreichung von 0,3—0,6 g etwa 40% als Harnsäure ausgeschieden[1]). Versuche am Hunde führten zu keinem entscheidenden Ergebnis[2]), es wird von ihm zum Teil unverändert ausgeschieden[3]). Bei Ratten fand sich im Harn nach Fütterung von Adenin 6 Amino-2 · 8 Dioxypurin[4]).

Auch Guanin scheint beim Menschen zum Teil in Harnsäure überzugehen. Andere Versuche am Menschen, sowie an Kaninchen und Hunden fielen negativ aus[5]).

Von gefüttertem Hypoxanthin werden beim Menschen[6]) 40 bis 60%, bei Vögeln[7]) 60—70% als Harnsäure ausgeschieden.

Von 1,5 g aufgenommenem Xanthin gingen beim Menschen 10,2% in Harnsäure über.

Bei den Fütterungsversuchen mit Aminopurinen ist zu beachten, daß von den per os eingeführten Stoffen ein Teil zwar unverändert im Darm resorbiert werden, ein anderer Teil aber bereits im Darm durch die Fäulnis desaminiert werden kann. Für die Resorption der unveränderten Aminobase beweisend ist die Bildung von 6 Amino-2 · 8 Dioxypurin aus Adenin bei Ratten. Erfolgt die Desaminierung im Darm, so wird jenseits der Darmoberfläche nur Hypoxanthin bezw. Xanthin oxydiert, und auch dies vielleicht nicht in den Geweben, sondern möglicherweise schon im Blut. Die verschiedene Wirkung der Darmfäulnis bei verschiedenen Tieren erklärt vielleicht einige einander widersprechende Ergebnisse der Fütterungsversuche mit Adenin und Guanin.

Bei den Versuchen, Harnsäure aus den Purinen durch Behandlung mit Gewebsextrakten zu gewinnen, zeigte es sich, daß in gewissen Extrakten Harnsäure nicht nur gebildet, sondern auch zer-

---

1) M. Krüger-J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 561 (1902).

2) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 410 (1898).

3) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 253 (1887).

4) A. Nicolaier, Zeitschr. f. klin. Med. **45**, 359 (1902).

5) Kerner, Liebigs Annal. d. Chem. u. Physiol. **103**, 249. Stadthagen, Virchows Archiv **109**, 390. Burian-Schur, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 318 (1900).

6) Minkowski, Burian-Schur, M. Krüger-J. Schmid a. a. O.

7) W. v. Mach, Arch. f. experim. Pathol. **24**, 389 (1888).

stört wurde: „Urikolyse“[1]). Dies war der Fall in den Extrakten der Leber, Muskel, Niere vom Rind, der Leber vom Hund, Katze, Schwein, der Niere vom Pferd, nicht in der Milz vom Rind und Schwein.

Auch wenn Blut, das mit Harnsäure versetzt war, durch die Leber des Hundes nach dem Tode hindurchgeleitet wurde, trat ein Verlust an Harnsäure ein, der größer war, als wenn man Blut allein mit der Harnsäure in der Wärme stehen ließ.

Man könnte nun auf die Vermutung kommen, daß die „Harnsäurezerstörung“ eine Wirkung derselben Oxydase sei, welche Harnsäure aus Hypoxanthin und Xanthin bildet. Das ist aber anscheinend nicht der Fall. Beide Wirkungen sind unabhängig voneinander. In denselben Organen verschiedener Tiere wechselt die Kraft beider Wirkungen in verschiedener Weise. Extrakte der Rindsleber bilden Harnsäure reichlich und zerstören nur wenig davon, die Lebern von Hunden und Schweinen besitzen ein verhältnismäßig viel größeres Zerstörungsvermögen.

Auch die Extrakte der Nieren von Rind und Pferd zerstören Harnsäure und zwar mehr als die des Hundes.

Dasjenige Produkt, welches in diesen Versuchen aus Harnsäure entsteht, ist Allantoin[2]). Ob es immer das einzige ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Eine Zerstörung von Harnsäure findet auch im Stoffwechsel statt.

Ein kleiner Teil geht nach der Darreichung per os unverändert in den Harn über, beim Kaninchen 18 %, mehr nach subkutaner Injektion. Beim Hunde erschienen 4 % der per os aufgenommenen Harnsäure im Harn, beim Menschen nach subkutaner Injektion 48—50 %.

Gestützt auf die Versuche mit Gewebsextrakten wird man annehmen, daß die Harnsäure oxydiert und aus ihr zunächst Allantoin entsteht.

In der Tat findet sich Allantoin, wie bereits erwähnt (S. 536), im Harn nach Aufnahme von Harnsäure[3]), sowie nach Fütterung nukleinsäurereicher Gewebe. Allantoin ist also mindestens eines der Produkte, das sich im Stoffwechsel aus Harnsäure bildet. Hierauf weist auch sein Auftreten im Harn von Neugeborenen (Kälbern, Amniosflüssigkeit), das man auf den regen Kernstoffwechsel beziehen kann, der mit dem Wachstum des Organismus verbunden ist.

Berücksichtigt man aber die verschiedenen Arten, wie die Harnsäure auf chemischem Wege weiter umgewandelt werden kann, so wird man sich leicht vorstellen können, daß der Abbau der Harnsäure nicht nur über Allantoin zu erfolgen braucht. Eine Oxydation

---

[1]) H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 375 (1899). G. Ascoli, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 340 (1898). A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 354 (1905). R. Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 497 (1905). M. Almagia, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 459 (1906). W. Pfeiffer, ebenda 463.

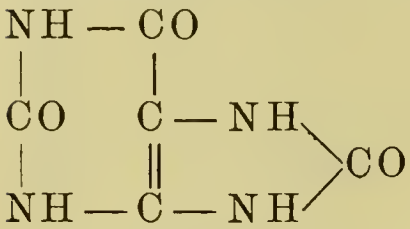
[2]) Wiechowski, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 295 (1907).

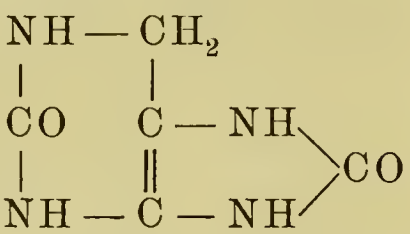
[3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 495 (1902). E. Bendix-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 461 (1904). F. Soetbeer-Jussuf Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 1 (1902).

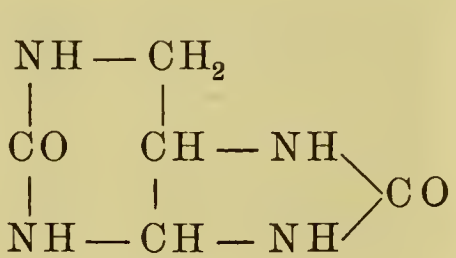
über Alloxan, wie sie durch Salpetersäure erfolgt, ist bisher nicht erwiesen und wenig wahrscheinlich, da dieses, wenigstens beim Kaninchen, unter Bildung von Oxalsäure giftig wirkt [1]) und Oxalsäure nach Harnsäurefütterung nicht mit Sicherheit im Harn auftritt und auch in der Norm nur in äusserst geringen Mengen im Harn enthalten ist (s. S. 537).

Neben der Oxydation ist auch die Möglichkeit einer Reduktion von Harnsäure in Erwägung zu ziehen.

Eine Reduktion der Purine [2]) läßt sich durch Elektrolyse mit Bleielektroden in schwefelsaurer Lösung erzielen. Es entstehen aus Harnsäure, Xanthin, Guanin, auch aus 4 Methylurazil Desoxyverbindungen, die sich noch weiter reduzieren lassen: aus Harnsäure Desoxyharnsäure und weiter Puron.

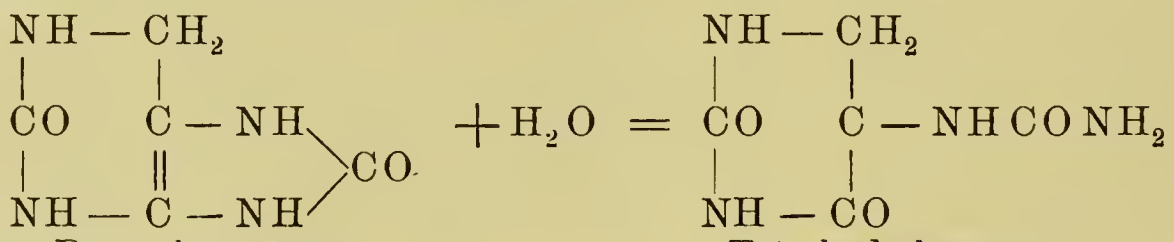

Harnsäure


Desoxyharnsäure


Puron

Das Puron besitzt weder saure noch basische Eigenschaften, es lagert sich in ein isomeres ungesättigtes Isopuron um, das wieder sowohl Säure wie Base ist und von Oxydationsmitteln leicht angegriffen wird. Es gibt eine charakteristische braunviolette Farbenreaktion mit Eisenchlorid.

Neben Puron und Isopuron tritt bei der Reduktion die prachtvoll kristallisierende Tetrahydroharnsäure auf. Sie ist gegen Oxydationsmittel beständig. Sie entsteht aus der Desoxyharnsäure durch Aufspaltung des Glyoxalinrings.


Desoxyharnsäure — Tetrahydroharnsäure

Durch Erhitzen mit überschüssigem Barytwasser auf 150° werden zwei Moleküle Kohlensäure und Ammoniak abgespalten. Es entsteht 2 – 3 Diaminopropansäure $CH_2(NH_2) \cdot CH(NH_2)CO_2H$.

Ein ähnlicher Abbau der Harnsäure wäre auch im Organismus denkbar.

Es ist weiter zu berücksichtigen, daß durch Erhitzen mit starken Säuren eine Spaltung des Moleküls der Purinkörper eintritt, bei der sich neben Kohlensäure, Ammoniak (und Ameisensäure) Aminosäuren bilden. Aus der Harnsäure entsteht Glykokoll.

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + 5H_2O = \underset{\text{Glykokoll}}{C_2H_5NO_2} + 3CO_2 + 3NH_3$$

---

[1]) H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 379 (1899).
[2]) J. Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 258, 1165 (1901).

Dies gab die Veranlassung, zu untersuchen, ob auch im Organismus Glykokoll beim Abbau der Harnsäure entsteht. Versuche an Kaninchen, bei denen die Menge der Hippursäure nach Einführung von Benzoesäure ohne und mit gleichzeitiger Eingabe von Harnsäure bestimmt wurde, scheinen hierfür zu sprechen. Bei Darreichung von Harnsäure wurde mehr Hippursäure ausgeschieden als ohne diese[1]). Die Richtigkeit der Beobachtung bedarf einer Nachprüfung im Hinblick auf die Bedenken, die sich gegen sie erheben lassen[2]).

4. Die Purine des Harns.

Im vorhergehenden Abschnitte haben wir gesehen, daß Purinbasen, die in den Darmkanal oder auch unter die Haut eines Tieres gebracht werden, zum Teil nach vorheriger Desamidierung im Organismus oxydiert werden und — sofern die Oxydation nicht weiter geht (Bildung von Allantoin) — zum kleinen Teil als Basen, zum größeren als Harnsäure in den Harn gelangen.

Wie steht es nun mit dem normalen Gehalt des Harns an Purinkörpern?

Sieht man von unsicheren Angaben über das Vorkommen von Harnsäure bei Protozoen, von Guanin bei Zölenteraten und Würmern ab, so findet sich Harnsäure anscheinend schon bei den Echinodermen. Weiter enthält dann das Nierensekret der Gastropoden außer harnsauren Salzen auch Guanin. Bei Kephalopoden können Konkremente, die sich in den Nierensäcken finden, aus Harnsäure bestehen, im Harn selbst findet sich Hypoxanthin. Arachnoiden scheiden Harnsäure und Guanin aus, die einen mehr von der ersteren, andere mehr von letzterem[3]).

Die Wirbeltiere zerfallen in zwei Gruppen. Bei Säugetieren, sowohl Karni- wie Herbivoren[4]), Fischen und Amphibien ist die Menge der Harnsäure und anderer Purinkörper im Vergleich zu den übrigen stickstoffhaltigen Bestandteilen des Harns gering, bei Vögeln und Reptilien ist die Harnsäure der Körper, in dem die Hauptmenge des Stickstoffs, der mit der Nahrung aufgenommen worden ist, zur Ausscheidung gelangt (s. u.).

Die Harnsäure ist im Harn des Menschen und der Wirbeltiere gelöst. Ist die Harnmenge gering im Verhältnis zur Menge der Harnsäure, z. B. im Sommer, wenn ein erheblicher Teil des Wassers mit dem Schweiß durch die Haut ausgeschieden wird oder im Fieber, bei Störungen des Kreislaufs u. a., so scheidet sich die Harnsäure

---

[1]) Siehe auch H. Kionka - E. Frey, Zeitschr. f. experim. Pathol. 3 (1906). L. Hirschstein ebenda **4**, 118 (1907). H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 323 (1896).

[2]) Th. Brugsch - A. Schittenhelm, Zeitschr. f. experim. Pathol. **4**, 538 (1907).

[3]) Vergl. v. Fürth, Vergleichende chem. Physiol. d. nied. Tiere Jena 1903, S. 303.

[4]) F. Mittelbach, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 463 (1888).

beim Erkalten des Harns aus. Sie bildet am Boden des Gefäßes, in das der Harn entleert wurde, einen Bodensatz — ein Sediment —, das aus meistens amorphen, feinkörnigen, harnsauren Salzen besteht, die durch mitgerissenen Farbstoff gelb bis rot gefärbt sind, ziegelmehlartig — „Sedimentum lateritium“. Es unterscheidet sich von anderen Sedimenten dadurch, daß es sich beim Erwärmen des Harns wieder löst. Aus einem stark sauren Harn kann sich die Harnsäure auch als solche kristallinisch abscheiden (Fig. 29). Sie scheidet sich in den allermeisten Fällen in Form stark gefärbter Kristalle (Fig. 30), jedoch nicht vollständig ab, wenn man den Harn mit $^1/_{20}$ bis $^1/_{40}$ seines Volumens Salzsäure (spez. Gewicht 1,2) 24—48 Stunden stehen läßt. Zersetzt sich der Harn beim Stehen unter Bildung von kohlensaurem Ammoniak, so erfolgt häufig eine Umwandlung des Sediments, indem sich aus Harnsäure und harnsauren Alkalien saures harnsaures Ammoniak bildet, das

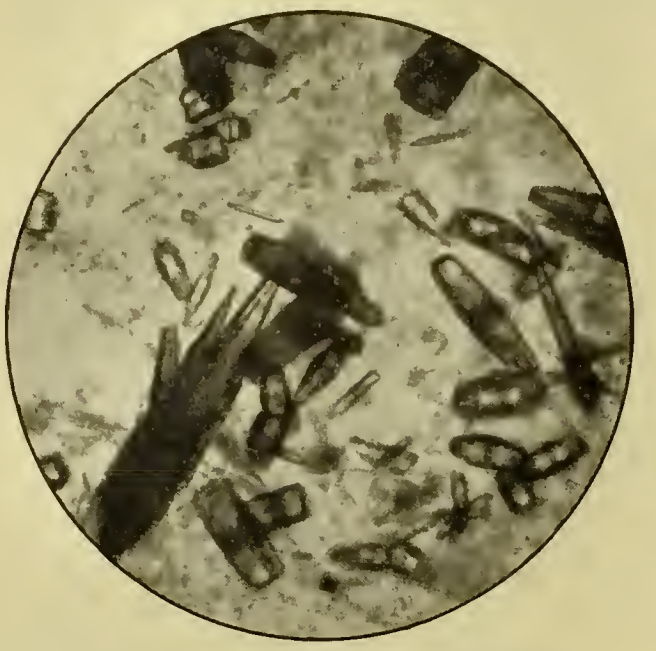


Fig. 29. Harnsäuresediment.

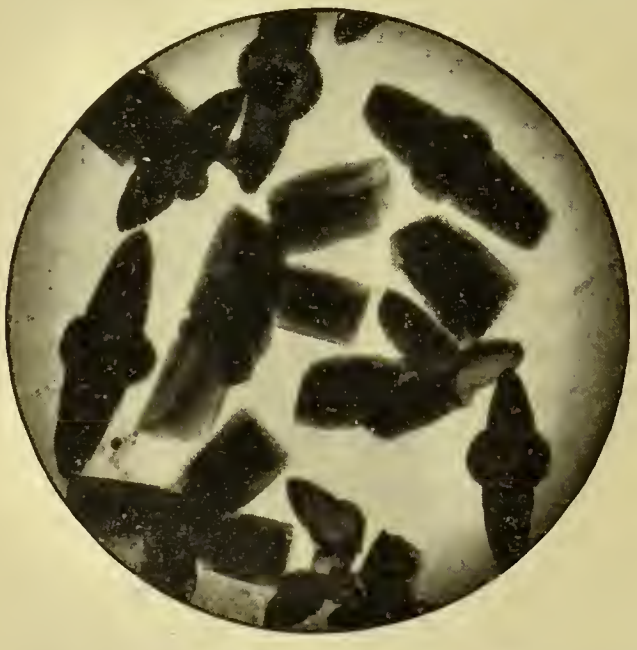


Fig. 30. Harnsäure aus einem mit Salzsäure versetzten Harn.

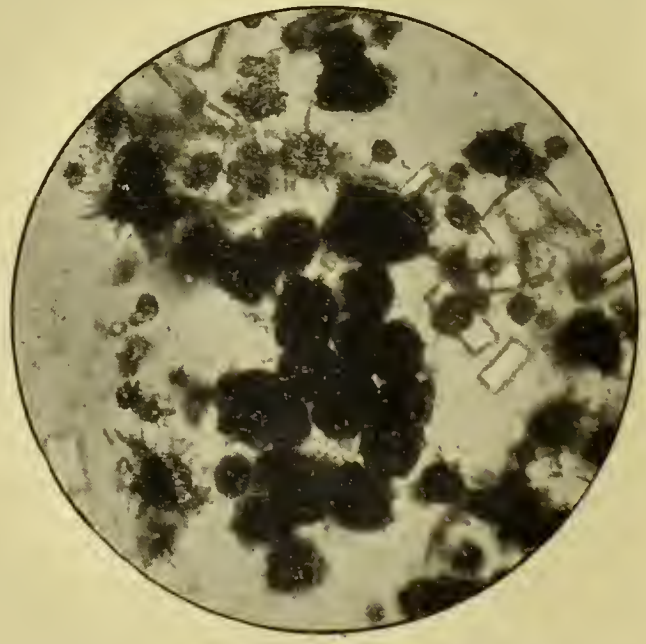


Fig. 31. Harnsediment aus harnsaurem Ammoniak u. phosphors. Ammon. magn.

durch seine Form (Stechapfel- oder Morgensternform, Fig. 31) charakterisiert ist.

Das Nierensekret der Vögel und ähnlich das der Reptilien ist eine weißliche, breiige Masse, die aus einer farblosen, eiweißartigen Grundsubstanz besteht, in welche mikroskopisch kleine, stark lichtbrechende Kügelchen eines Gemenges von Harnsäure und harnsauren Salzen eingebettet sind.

Zur Bestimmung der Harnsäure im Harn dienen die folgenden Methoden:

a) Verfahren von Hopkins-Wörner[1]). Man fällt die Harnsäure aus dem Harn mit Salmiak, filtriert das harnsaure Ammoniak ab, wäscht den Niederschlag mit 10% Ammonsulfat chlorfrei, löst ihn in verdünnter Natronlauge, erwärmt, bis das Ammoniak vollkommen entwichen ist, und bestimmt in der Lösung den Stickstoff nach Kjeldahl. Vielleicht noch einfacher und ebenso genau ist es, den Harnsäureniederschlag in konzentrierter Schwefelsäure zu lösen und mit Permanganat zu titrieren.

b) Verfahren von E. Salkowski-Ludwig[2]). Man fällt die Harnsäure aus dem Harn bei Gegenwart von Magnesiumsalzen mit ammoniakalischer Silberlösung oder Kupfersulfat und Natriumbisulfit[3]), zerlegt den Niederschlag mit Schwefelnatrium, übersättigt das Filtrat vom Schwefelsilber mit Salzsäure, engt auf ein kleines Volumen ein und wiegt die Harnsäure.

c) Die Bestimmung im Harn der Vögel[4]) geschieht durch Extraktion des Harns mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, Auflösen der ungelöst gebliebenen Harnsäure in konzentrierter Schwefelsäure, Fällen mit 90% Alkohol, Waschen der wieder ausgeschiedenen Harnsäure mit Alkohol und Wiegen.

Die Menge der Harnsäure, die von einem Menschen in 24 Stunden ausgeschieden wird, schwankt etwa zwischen 0,2 und 1,25 g. Bei einer Ausscheidung von 30—35 g Harnstoff im Tage werden von dem Gesamtstickstoff des Harns nur 1—2% in Form von Harnsäure ausgeschieden.

Bei den Vögeln hängt die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure vom Stickstoffgehalt der Nahrung ab (s. u. S. 583).

Noch viel geringer als die Menge der Harnsäure ist die Menge der anderen Purinkörper („Purinbasen“). Sie beträgt nur 8—10% von der Menge der Harnsäure. Ähnlich ist das Verhältnis beim Rind. Beim Schwein und besonders beim Pferde ist die Menge der Harnsäure geringer als die der anderen Purinkörper[5]).

Die Bestimmung der Purinbasen nach E. Salkowski[6]). Es werden zunächst sämtliche Purinkörper einschließlich der Harnsäure mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der Silberniederschlag wird in salzsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat des Schwefelsilbers zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird unter Erwärmen in verdünnter Schwefelsäure gelöst. Nach einiger Zeit filtriert man die Harnsäure ab, fällt aus dem Filtrat nach Zusatz von Ammoniak die Purinbasen mit Silbernitrat, sammelt den Niederschlag auf dem Filter, wäscht, löst den Rückstand in Salpetersäure und bestimmt den Silbergehalt durch Titrieren mit Rhodanammonium nach Volhard.

Bestimmung der Purinbasen nach M. Krüger und J. Schmid[7]). Die Harnsäure und die Purinbasen werden aus dem Harn unter Erhitzen mit

---

[1]) E. Wörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 70 (1899). O. Folin, Zeitschr. f. phsiol. Chem. **24**, 224 (1897). O. Folin-Ph. A. Shaffer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 552 (1901). Fr. Hupfer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 317 (1903).

[2]) E. Ludwig, Med. Jahrb. Wien 1884. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 31 (1889). O. Folin-Ph. A. Shaffer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 552 (1901).

[3]) M. Krüger-J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 7 (1905).

[4]) J. Kossa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 1 (1906).

[5]) A. Schittenhelm und E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 140 (1906).

[6]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 268 (1897).

[7]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2681 (1900). Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 1 (1905).

Kupfersulfat und Natriumbisulfit ausgefällt. Der Niederschlag wird mit Schwefelnatrium zerlegt, das Filtrat vom Schwefelkupfer wird in salzsaurer Lösung eingedampft. Man läßt eine Zeitlang stehen, filtriert die Harnsäure ab, wäscht mit verdünnter Schwefelsäure. Das Filtrat macht man mit Natronlauge alkalisch, dann mit Essigsäure schwach sauer, und erwärmt, um Reste der Harnsäure zu zerstören, mit Braunstein in essigsaurer Lösung auf 70—80°. Aus dieser Lösung werden die Purinbasen mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit oder nach Zusatz von Ammoniak mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. In dem gut ausgewaschenen Niederschlag bestimmt man den Stickstoff nach Kjeldahl.

c) Bestimmung der Gesamtpurine nach W. Camerer-Arnstein, s. Zeitschrift f. physiol. Chem. **23**, 426 (1897).

In Anbetracht der außerordentlich geringen Menge Purinbasen, die im Harn enthalten sind, bedurfte es selbstverständlich der Verarbeitung sehr großer Mengen von Harn, um die Purinbasen in einer für die Feststellung ihrer Natur genügenden Menge zu erhalten.

Aus 10000 Liter Menschenharn [1]) wurden gewonnen: 3,54 g Adenin, 3,40 g Epiguanin (7-Methylguanin), 8,50 g Hypoxanthin, 10,11 g Xanthin.

Aus 8 Liter Schweineharn [2]) wurden gewonnen: 2,7 g Harnsäure, 0,05 g Adenin, 0,06 g Guanin (?), 0,25 g Hypoxanthin, 0,175 g Xanthin außer anderen nicht weiter bestimmten Purinkörpern.

5. Die Purine im Stoffwechsel der Säugetiere.

a) Abstammung der Purine des Körpers aus den Purinen der Nahrung.

Die Untersuchung des Harns zeigt uns, daß er dieselben Purinkörper enthält, welche durch Einwirkung von Säuren aus den Bestandteilen der Zellkerne gewonnen werden oder aus diesen Purinen durch Desamidierung und Oxydierung bezw. Methylierung (Epiguanin) im Stoffwechsel entstehen können. Es wird hierdurch wahrscheinlich, daß die Purinkörper des Harns von Bestandteilen der Zellkerne — Nukleoproteiden oder Nukleinsäuren — herstammen.

Halten wir diesen Gedanken fest, so haben wir uns weiter zu fragen: Sind es die Purinkörper bezw. die Kerne der Nahrung, welche die Purine des Harns liefern? oder können auch, unabhängig von den Purinen der Nahrung und ihren Muttersubstanzen, Purine im tierischen Organismus synthetisch entstehen. Die so entstandenen Purine könnten sich auch mit Eiweißresten zu Nukleoproteiden vereinigen, die dann wieder zersetzt werden und einen Teil der Harnpurine liefern.

Die Abhängigkeit der Purinausscheidung von der Zufuhr der Nahrungsnukleine ist durch eine ganze Reihe von Beobachtungen sicher gestellt.

Wenn ein Mensch von einer purinhaltigen Nahrung, z. B. Fleischkost, zu einer Nahrung übergeht, die keine Purine enthält, wenn er

---

1) Martin Krüger und Georg Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 350 (1898).

2) A. Schittenhelm und E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 140 (1906).

sich z. B. mit einer Kost ernährt, die aus Milch, Käse, Eier, Butter, Reis und Zucker besteht, so sinkt die Ausscheidung der Purine im Harn auf eine bestimmte Größe herab und hält sich auf dieser während der purinfreien Ernährung. Führt man nach einiger Zeit dem Menschen wieder eine purinhaltige Nahrung zu, so steigt auch wieder die Ausscheidung der Purine im Harn. Ein Beispiel:

Gemischte Kost	N in Harnpurin	0,339,	in Harnsäure	0,298
Purinfreie Kost	N „	„	0,202,	„	„	0,190.

Man spricht deshalb von „endogenen Harnpurinen“ [1]), d. h. Purinen, die unabhängig vom Puringehalt der Nahrung im Körper gebildet werden, und „exogenen Harnpurinen“, die von den Purinen der Nahrung herstammen.

Bei völliger Entziehung der Nahrung sinkt zwar die Ausscheidung der Purinkörper, aber noch am 18.—20. Fasttage wurden 0,256 – 0,245 g Harnsäure ausgeschieden [2]).

Die Größe der endogen Harnpurinausscheidung ist für einen bestimmten gesunden Menschen anscheinend stets die gleiche und unabhängig vom Stickstoffgehalt der Nahrung. Der Stickstoff, der im Harn mit den endogenen Purinen ausgeschieden wird, schwankt bei verschiedenen Personen etwa zwischen 0,122 und 0,202 g N in 24 Stunden; hiervon sind in Harnsäure enthalten 0,075—0,180 g N.

Von den Nahrungspurinen, d. h. sowohl von denen, die frei, wie von denen, die in Form von Zellkernbestandteilen in der Nahrung enthalten sind, gelangt, ebenso wie bei den bereits früher erwähnten Fütterungsversuchen mit Purinen, stets nur ein Bruchteil in den Harn. Dieser Bruchteil ist für dieselben Nahrungsmittel bei verschiedenen Personen derselbe, für verschiedene Nahrungsmittel entsprechend der verschiedenen Menge der in ihnen enthaltenen Purine aber verschieden. Es werden also z. B. von der Gesamtmenge der Purine, die in der Thymusdrüse enthalten sind, bei verschiedenen gesunden Menschen stets etwa 22—28 %, bei Genuß von Leber 52,6 %, von Fleisch 50 % durch den Harn ausgeschieden.

Ist dieser Faktor für die Nahrungsstoffe einmal bestimmt, so läßt sich aus der aufgenommenen Nahrung berechnen, wie groß von einer ausgeschiedenen Menge Harnsäure der Anteil der endogenen und exogenen Purine ist.

Verfolgen wir nun die Nahrungspurine auf ihrem Wege durch den Organismus. Die Nukleoproteide und Nukleinsäuren werden, wie man durch die Bestimmung des Harnstickstoffs feststellen kann, im Darm sehr vollkommen resorbiert. Durch die Fermente des Magens und Pankreas erfolgt nur eine Abspaltung von Eiweiß aus den Nukleoproteiden. Nukleasen, d. h. Fermente, welche aus den Nukleinsäuren die Purinkörper freimachen, finden sich erst in den

---

[1]) R. Burian und H. Schur, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 241 (1900); **94**, 273 (1903).

[2]) Lo Monaco, Jahresber. f. Tierchem. **26**, (1896) 664. Schreiber-Waldvogel, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 69 (1899). E. W. Rockwood, The Americain Journ. of Physiol. **12**, 38 (1904).

Organen (s. o. S. 570)[1]). Es darf aber wohl kaum bezweifelt werden, daß eine Abspaltung von Purinkörpern aus Nukleinsäuren auch durch die Fäulnis erfolgen kann. Auf jeden Fall enthält der Kot nur eine geringe Menge purinliefernder Substanzen und auch diese stammt weniger von der Nahrung als von der Oberfläche der Darmwand selbst her[2]).

Die mit der Nahrung in den Zellkernsubstanzen aufgenommenen Purinbasen erfahren im Organismus dieselben Umwandlungen wie die als solche, unmittelbar gefütterten. Nach Fütterung der adeninreichen Thymusdrüse oder der aus ihr dargestellten Nukleinsäuren, sowie des guaninhaltigen Pankreas nimmt die Harnsäureausscheidung im Harn entsprechend zu. Im Harn des Hundes tritt auch Allantoin auf. Ähnlich ist es nach Genuß von Pankreas, Milz, nach Darreichung von Salmonukleinsäure und anderen Nukleinsäuren[3]).

Die Herkunft der exogenen Purine im Harn ist also vollkommen aufgeklärt; sie sind der Rest der Nahrungspurine, welcher der vollkommenen Zersetzung im Organismus entgangen ist.

Auch die endogenen Purine ließen sich mindestens in einem gewissen Umfange auf Nukleinsubstanzen der Nahrung zurückführen. Man könnte sich vorstellen, daß der Organismus über einen Vorrat an Nukleinstoffen verfügt, den er wie andere Reservestoffe zuzeiten des Bedarfes verzehrt, d. h. im Hunger und bei Zufuhr einer purinfreien Kost. Auch von den Purinen, die hierbei in den Stoffwechsel hineingezogen werden, entzieht sich ein kleiner Bruchteil der vollkommenen Zerstörung. Man könnte darauf hinweisen, daß auch bei gewissen Erkrankungen Purinkörper im Harn auftreten, die nicht unmittelbar von der Nahrung herstammen. Wenn beim hohen Fieber oder bei der Phosphorvergiftung die Stickstoffausscheidung durch den Harn erheblich ansteigt, so nimmt auch die Ausscheidung der Purinkörper zu[4]).

Vermehrt ist die Ausscheidung der Purinkörper im Harn besonders bei der Leukämie. Während das Verhältnis von Harnsäurestickstoff zu Gesamtstickstoff des Harns in der Norm 1—2 : 100 beträgt, ist es bei der Leukämie 1 : 16. In manchen Fällen steigt wesentlich der Basenstickstoff, z. B. von 0,048 g im Tage auf 0,203 g.

Diese Steigerung der Purinausscheidung durch den Harn hängt offenbar zusammen mit der außerordentlichen Zunahme der farblosen Elemente des Blutes. Bei der Leukämie ist die Bildung der Leuko-

---

1) E. Abderhalden-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 452 (1906).

2) W. Weintraud, Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. 14. M. Krüger-A. Schittenhelm, Zeitschr. f, physiol. Chem. **35**, 153 (1902).

3) Weintraud, Verhdlg. d. physiol. Gesellsch. z. Berlin 1895, S. 20. J. Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. **12**, 221 (1891). F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **29**, 174 (1896). N. Hess-E. Schmoll, Arch. f. experim. Path. **37**, 243 (1896). O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 375 (1898). Th. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 507 (1898). L. B. Mendel-H. C. Jackson, Americain Journ. of. Physiol. **4**, 163 (1900).

4) B. Scheube, Jahresber. f. Tierchem. **6**, 131 (1876). F. Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43.

zyten in außerordentlicher Weise gesteigert und ebenso ihr Zerfall. Bei ihm werden die Kernsubstanzen frei, und diese werden durch Enzyme zersetzt. Purinbasen finden sich im Blute, nach manchen Angaben auch Harnsäure, die sonst im Blute der Säugetiere nicht enthalten ist. Die freigewordenen Purinbasen werden zum Teil unverändert, meist aber in ihrer größeren Menge als Harnsäuren ausgeschieden [1]).

Die Leukozyten, die bei der Leukämie und anderer Leukozytosen entstehen, entnehmen vielleicht ihre Nukleinsubstanzen den Kernbestandteilen anderer Zellen, welche unter dem Einfluß des Krankheitserregers zugrunde gehen, nachdem sie sich selbst einmal auf Kosten der Nahrung gebildet haben, ähnlich wie die Protamine und Nukleinsäuren in den Testikeln des Rheinlachses sich auf Kosten der Muskelsubstanz entwickeln (s. u. Kap. 45).

Wird man also in allen Fällen zunächst damit zu rechnen haben, daß die Purinsubstanzen, die man in dem Gewebe des Körpers oder im Harn findet, unmittelbar oder mittelbar von den Nukleinen der Nahrung herstammen, so ist es doch andererseits sicher, daß nicht nur die Pflanze, sondern auch das Tier Purine synthetisch zu bilden vermag.

b) Synthetische Bildung von Purinen im Säugetierorganismus.

In einem jugendlichen, wachsenden Organismus bilden sich Zellen auf Kosten der Nahrung. Es nimmt also im Körper mehr und mehr auch die Gesamtmenge der Nukleoproteide zu. Müssen diese schon in der Nahrung enthalten sein? Diese Frage ist zu verneinen. Das unbebrütete Ei der Vögel enthält einen phosphor- und eisenhaltigen Eiweißstoff, das „Vitellin“. Dieses, und der gesamte Dotter, liefert beim Kochen mit Säuren keine stickstoffhaltigen Basen. Nach 14tägiger Bebrütung ließen sich aber im Hühnerembryo auf Trockensubstanz berechnet, 0,28 % Guanin und 0,66 % Hypoxanthin nachweisen [2]).

Ähnlich bei der Entwickelung des Insekteneis [3]). Eier von Bombyx mori enthielten unentwickelt 0,02 % Hypoxanthin, Guanin und Adenin, nach 13tägiger Entwickelung 0,13 % Hypoxanthin (Guanin, Adenin) und 0,10 % Xanthin.

Auch die erste Nahrung der Säugetiere — die Milch — enthält nur Spuren von Basen, welche nicht ausreichen, um die Basen zu liefern, die sich nach einiger Zeit im Tier finden [4]).

---

[1]) Horbaczewski a. a. O. E. Salkowski, Virchows Archiv **50**, 174 (1870), **81**, 166 (1880). G. Salomon, Arch. f. Physiol. 1876. A. Bockendahl-H. A. Landwehr, Virchows Archiv **84**, 561 (1881). M. Stadthagen, Virchows Archiv **109**, 390 (1887). M. Krüger, Arch. f. Pysiol. 1894, S. 374. C. Bohland-H. Schurz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **47**, 469 (1890). H. Bondzynski-R. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 127 (1895). K. Petrén, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 265 (1898).

[2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 248 (1886).

[3]) A. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 518 (1885).

[4]) R. Burian u. H. Schur, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 55 (1897).

		Körpergewicht zur Zeit der Geburt	der Analyse	Basenstickstoff
Kaninchen	A	46,7	46,7	0,0274
	B	47,0	204,0	0,1215
	A	38,8	38,8	0,0263
	B	37,9	167,8	0,1630

Mäuse lassen sich mit einer purinfreien Nahrung dauernd erhalten, sie vermehren sich, ihre Jungen entwickeln sich bei purinfreier Nahrung und erzeugen eine neue lebensfähige Generation. (F. Röhmann.)

Es müssen sich also sowohl im erwachsenen wie im wachsenden Organismus Basen bilden, in letzterem um so mehr, als der Stoffwechsel der Zellkerne, offenbar im Zusammenhang mit den Teilungsvorgängen im wachsenden Organismus ein lebhafterer ist als beim Erwachsenen. Es ist nicht nur die Zahl der Kerne in den embryonalen Geweben eine größere [1]), auch die Menge der Purinkörper des Harns — Basen und Harnsäure — ist im Verhältnis zum Gesamtstickstoff bei jugendlichen Individuen größer als bei Erwachsenen. Beim Neugeborenen beträgt der Harnsäurestickstoff 7—8 %, beim Erwachsenen 1—2 % des Gesamtstickstoffs [2]).

Auch die Ausscheidung von Allantoin im Harn jugendlicher Individuen — Kälber — weist auf eine lebhafte Umsetzung von Purinbasen hin, der selbsverständlich auch eine lebhafte Bildung von solchen entsprechen muß. Auf die Art, wie Purinbasen im Körper entstehen, kommen wir weiter unten zurück.

6. Die Purine im Stoffwechsel der Vögel.

Die Entstehung der Purinkörper im Organismus der Vögel kann zunächst unter denselben Gesichtspunkten betrachtet werden, wie bei den Säugetieren. Nukleinstoffe der Nahrung werden voraussichtlich in sehr ähnlicher Weise im Darmkanal resorbiert und in den Geweben wieder unter Bildung von Purinkörpern gespalten werden, wie bei Säugetieren. Daß aus Purinen (Hypoxanthin) Harnsäure entsteht, wurde zuerst gerade an Vögeln festgestellt.

Ein Unterschied besteht aber darin, daß bei den Vögeln die synthetische Bildung von Harnsäure in viel größerem Umfange stattfindet als bei den Säugetieren.

Die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels werden in Form von Harnsäure, nicht wie bei den Säugetieren in Form von Harnsäure ausgeschieden. Durch Fütterung von Fleisch kann man bei Hühnern eine so starke Harnsäurebildung veranlassen, daß der Körper nicht imstande ist, alle gebildete Harnsäure auszuscheiden und es zur Ablagerung von Harnsäure in den Geweben kommt: „Vogelgicht“ [3]). Wie groß diese Zunahme ist, zeigen die folgenden Zahlen.

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 15 (1882).

[2]) F. Marès, Arch. slav. d. Biol. T. **3**, p. 207. A. Baginsky - P. Sommerfeld, Zeitschr. f. physiol. Chemie **21**, 412 (1895).

[3]) H. Kionka, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 186 (1900).

Ein Huhn scheidet im Tage aus

bei gewöhnlicher Fütterung

0,48—0,82 g N, 1,0—1,75 g Harnsäure, 0,09—0,12 g Ammoniak,

bei Fleischfütterung

2,4—5,9 g N, 6,3—11,2 g Harnsäure, 0,207—0,357 g Ammoniak.

Auch die Stoffe, von denen wir früher annahmen, daß sie im Stoffwechsel beim Abbau der Eiweißstoffe entstehen, die Aminosäuren — Glykokoll, Leuzin, Asparagin und Asparaginsäure — ferner kohlensaures und ameisensaures Ammoniak, ja selbst Harnstoff werden von den Vögeln, wenn sie vom Darm aus eingeführt werden, in Form von Harnsäure ausgeschieden [1]).

7. Die Synthese der Purine im Tierkörper.

Infolge der Bedeutung, welche die synthetische Bildung der Harnsäure für den Stoffwechsel der Vögel hat, sind in erster Linie Untersuchungen an Vögeln geeignet, ein Licht auf die synthetische Entstehung der Purine im Stoffwechsel der Tiere zu werfen.

Bei Vögeln gelingt es, die Leber aus dem Organismus zu entfernen und die Tiere bis zu 20 Stunden am Leben zu erhalten, eine Zeit, die genügt, um eine in die Augen springende Veränderung in der Ausscheidung des Harns hervorzurufen. Der vorher breiige Harn wird dünnflüssig, die Harnsäureausscheidung nimmt ab. Der Harn, der vorher 60—70 % seines Stickstoffs in der Harnsäure enthielt, enthält in ihr jetzt nur 3 – 6 %; zugleich steigt die Menge des Ammoniakstickstoffs von 9—15 % auf 50—60 % des Gesamtstickstoffs. Mit dem Ammoniak erscheint im Harn d-Milchsäure, deren Menge bis über die Hälfte aller nicht flüchtigen Bestandteile ausmacht [2]).

Solche der Leber beraubte Vögel (Gänse) vermögen noch Aminosäuren zu desaminieren, aber können auch aus ihnen keine Harnsäure mehr bilden.

In der Leber der Vögel erfolgt also die Synthese der Harnsäure und diese bildet sich hier aus Ammoniak und Milchsäure.

Dieser Schluß wird zunächst durch die folgende Beobachtung [3]) bestätigt. Leitet man durch die Leber Blut, dem milchsaures Ammoniak zugesetzt wurde, so nimmt im Vergleich zu einem Durchleitungsversuch ohne Zusatz die Menge der Harnsäure zu. Dieselbe Wirkung hat aber auch ein Zusatz von Arginin. Es ist also nicht notwendig, daß der Leber für die Harnsäurebildung neben der Ammoniak lie-

---

[1]) v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **13**, 36 (1877). W. v. Schröder, Arch. f. Physiol. 1880, Suppl. S. 115. W. v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 228 (1878). Cech u. E. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1461. H. Meyer u. M. Jaffé, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1930.

[2]) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. **21**, 41 (1886) S. Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 320 (1901).

[3]) Katharina Kowalewski u. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 210 (1901).

fernden Verbindung als stickstoffreie Substanz unmittelbar Milchsäure zugeführt wird. Dies zeigen weiter eine ganze Reihe anderer Versuche [1]).

Wenn man einem Huhn, das bei gleichbleibender Ernährung täglich dieselbe Menge Harnsäure ausscheidet, 3 g Harnstoff unter die Haut spritzt, so werden höchstens 1,2 g von diesem in Harnsäure umgewandelt. Der Vogelorganismus kann Harnstoff in Harnsäure überführen, er bedarf hierzu aber stickstofffreier Substanzen, welche die für die Harnsäurebildung erforderliche Kohlenstoffgruppe liefern. In der Norm ist die Menge dieser Stoffe, die dem Versuchstier hierfür zur Verfügung steht, beschränkt und dies erklärt, warum nicht die gesamte Menge des Harnstoffs in Harnsäure übergeführt wurde. Es wurde nun untersucht, ob sich nicht die Harnsäureausscheidung steigern ließ, wenn man dem Huhn zugleich mit dem Harnstoff bestimmte stickstofffreie Substanzen beibrachte. Das war tatsächlich der Fall bei Zufuhr von Glyzerin, Brenztraubensäure, Glyzerinsäure, Malonsäure, Tartronsäure, Mesoxalsäure, β-Oxybuttersäure, nicht bei Zufuhr von Propionsäure, Buttersäure, α-Oxybuttersäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure. Es wurden also zur Harnsäuresynthese nur herangezogen Glyzerin, die drei Kohlenstoffatome enthaltenden Oxy-, Keto- und zweibasischen Säuren und von den höheren Säuren nur die β-Oxybuttersäure. Am wirksamsten erwiesen sich hierbei die Malonsäure, Tartronsäure und Mesoxalsäure, so daß die Annahme naheliegt, daß auch die anderen wirksamen Substanzen in die 3 Kohlenstoffatome enthaltenden Dikarbonsäuren übergehen. Das gilt vermutlich auch für die im Stoffwechsel entstehende Milchsäure, von der wir sahen, daß sie nach Herausnahme der Leber im Harne erscheint, andererseits im Durchblutungsversuche zusammen mit Ammoniak Harnsäure liefert.

Auch nach Zufuhr von Fett und Kohlehydraten schien in manchen Fällen die Ausscheidung der Harnsäure zuzunehmen. Die Menge des in den Fetten enthaltenen Glyzerins ist allerdings zu klein, um die Zunahme der Harnsäureausscheidung zu erklären, und die Fettsäuren selbst hatten sich in anderen Versuchen als unwirksam erwiesen. Hier liegt also noch eine gewisse Unsicherheit vor. Die Wirksamkeit des Traubenzuckers steht im Einklang mit den früher über seinen Abbau entwickelten Anschauungen, wo wir ebenfalls die Entstehung von 3 Kohlenstoffatome enthaltenden Dikarbonsäuren annahmen.

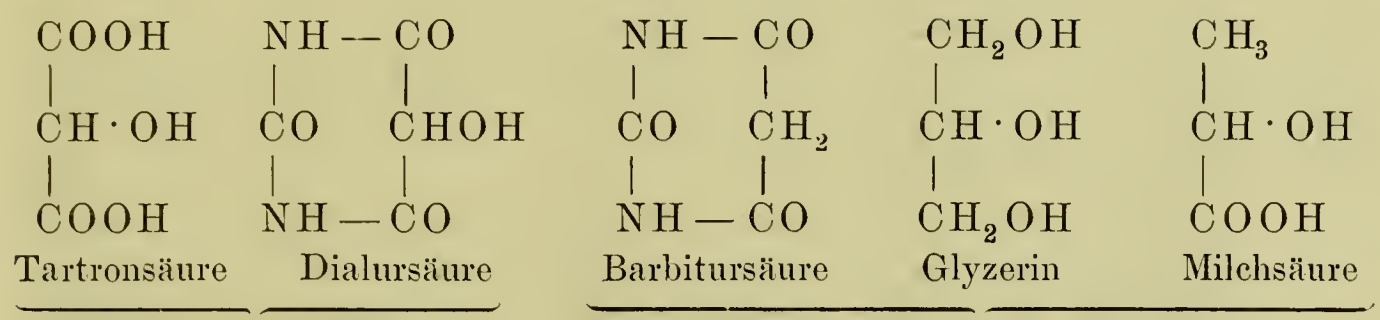
Diesen Beobachtungen an Vögeln lassen sich eine Reihe von Beobachtungen an Säugetieren an die Seite stellen. Es liegen Angaben vor, nach denen beim Menschen die Harnsäureausscheidung ebenfalls durch Fett und Kohlehydrate gesteigert werden kann [2]).

Eine Steigerung der Harnsäureausscheidung läßt sich weiter erzielen durch Zufuhr von Glyzerin [3]), ferner eine, wenn auch geringe Steigerung durch Zufuhr von Malonsäure, sowie durch Dialursäure [4]).

---

[1]) Hugo Wiener, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 42 (1902).
[2]) G. Rosenfeld u. Orgler, Zeitschr. f. inn. Med. Bd. **17**, 42 (1896).
[3]) J. Horbaczewski u. F. Kanera, Monatsh. f. Chem. **7**, 107 (1886).
[4]) H. Wiener a. a. O.; siehe dagegen W. Pfeiffer, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 324 (1907).

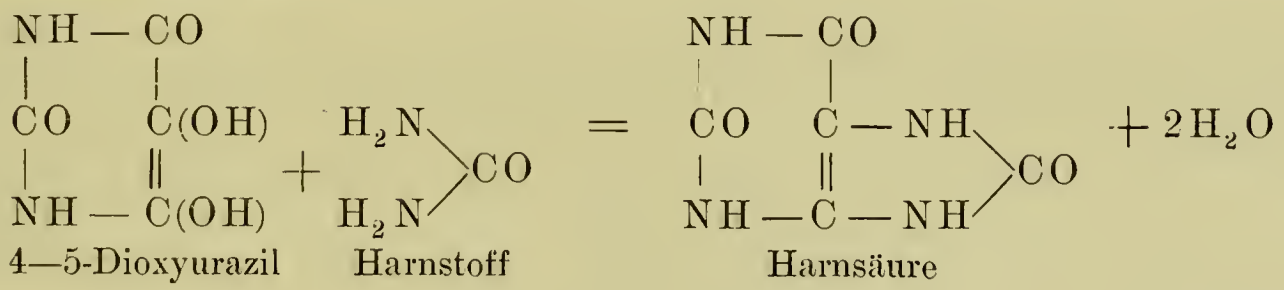
Man hat weiterhin versucht, die Harnsäuresynthese mit dem Brei der Leber von Rindern und Gänsen zu erzielen. Vom frischen Leberbrei wurde eine bestimmte Menge mit verdünnter Kochsalzlösung und 0,2 % Fluornatrium eine Stunde bei Körpertemperatur geschüttelt und dann koliert. Von der Kolatur wurde ein bestimmter Teil mit den Stoffen, die sich bei den Fütterungsversuchen als Harnsäurebildner erwiesen hatten, 4 Stunden bei Körpertemperatur geschüttelt. Dann wurde durch Vergleich mit einer Kontrollprobe die Harnsäurezunahme bestimmt. Als Harnsäurebildner erwiesen sich in diesen Versuchen, besonders bei gleichzeitigem Zusatz von Harnstoff, nur Tartronsäure und Dialursäure, nicht Barbitursäure, Glyzerin und Milchsäure.



Hierbei fällt auf, daß Milchsäure beim Durchleitungsversuche Harnsäure lieferte. Der Unterschied wird damit erklärt, daß bei der Durchblutung Oxydationsvorgänge möglich sind, die bei den Versuchen mit Leberbrei nicht eintreten.

Wenn, wie der Versuch zeigt, Tartronsäure und Dialursäure Harnsäurebildner sind, so ist es wahrscheinlich, daß auch aus ersterer durch Kondensation mit Harnstoff bezw. karbaminsaurem Ammoniak zuerst Dialursäure entsteht und aus dieser durch Anlagerung der Elemente des Harnstoffs Harnsäure.

Die Dialursäure ist aber tautomer mit 4—5 Dioxyurazil und aus diesem läßt sich durch Kondensation mit Schwefelsäure synthetisch Harnsäure gewinnen (S. 564).



Ein solcher Kondensationsprozeß wäre auch biologisch sehr wohl denkbar.

Die oben erwähnten Kohlenstoffverbindungen, die im Stoffwechsel der Vögel die Bildung der Harnsäure begünstigen, würden dies dadurch tun, daß sich aus ihnen und Ammoniak in einer bisher noch unbekannten Reaktion 4—5-Dioxyurazil bildete.

Wir kämen also zu folgenden Schlüssen:

Sowohl bei Säugetieren wie bei Vögeln findet neben einer Bildung von Harnsäure aus den Purinen der Nahrung eine Synthese der Harnsäure statt. Es besteht in dieser Beziehung zwischen den Säugetieren und Vögeln kein wesentlicher, sondern nur ein gradweiser Unterschied, in dem Sinne, daß die Synthese der Harnsäure bei Vögeln einen solchen Umfang erreicht, daß die Bildung von Harnstoff hinter sie zurücktritt.

Die biologische Synthese der Harnsäure läßt sich zurückführen, sowohl bei Säugetieren wie bei Vögeln, auf eine Bildung von 4—5-Dioxyurazil und dessen Kondensation mit Harnstoff. Sie findet in der Leber statt.

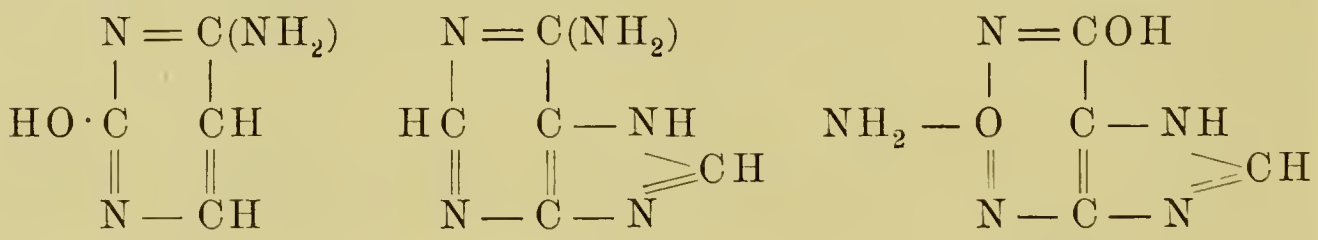
Für das Zustandekommen dieser Synthese ist es nicht ohne Interesse, daß, ähnlich wie die Bildung von Harnstoff beim Säugetier, auch die Bildung der Harnsäure durch Alkalien begünstigt, durch Säuren gehemmt wird [1]).

Die Synthese der Harnsäure ist uns zugleich ein Beispiel dafür, wie ein Purinkörper im Stoffwechsel synthetisch entstehen kann.

Es würde sich aber nunmehr weiter die biologisch so außerordentlich wichtige Frage erheben, wie diejenigen Purine, die wir in den Nukleinsäuren der Zellkerne finden, entstehen, also Adenin und Guanin.

Hier hat man daran gedacht, daß die früher erwähnten Pyrimidine — Zytosin, Thymin — Vorläufer der Purine sein könnten.

Ein Vergleich der betreffenden Formeln läßt zwar eine gewisse chemische Verwandtschaft erkennen, besonders zwischen Zytosin und den Aminopurinen



insofern auch die Purine den Pyrimidinring enthalten, es ist aber noch nicht bewiesen, daß Adenin und Guanin aus Zytosin entstehen können.

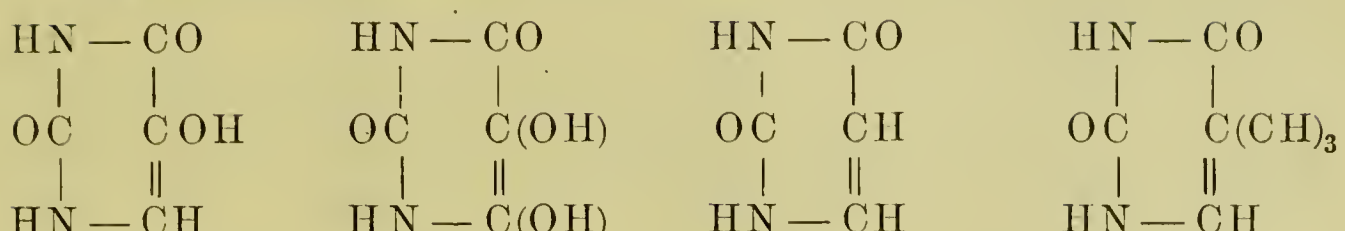
Das Auftreten von Zytosin und Thymin zeigt aber, daß der lebende Organismus Pyrimide bildet und in ähnlicher, vielleicht aber auch in anderer Weise wie jene, könnten diejenigen Pyrimidine entstehen, aus denen die Purine hervorgehen.

Versuche, durch Fütterung von Pyrimidinen eine Bildung von Purinen zu erzielen, sind negativ ausgefallen.

---

[1]) E. Salkowski, Virchows Archiv **117**, 570 (1889). S. Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 320 (1901). K. Kowalewsky-S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 552 (1902). H. Kionka, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 186 (1900).

Nach Fütterung von



tritt keine Vermehrung der durch ammoniakalische Silberlösung fällbaren Substanzen des Harns ein (s. S. 552) [1]).

8. Die Purine der Pflanzen.

Ebenso wie die Zellen der Pflanzen morphologisch den Tierzellen durch ihre Differenzierung in Kern und Protoplasma gleichen und wie die sichtbaren Vorgänge bei der Zellteilung in ihrem Wesen die gleichen sind, so zeigt auch die chemische Zusammensetzung von Zelleib und Zellkern bei Tieren und Pflanzen, soweit wir dies heutzutage mit unseren Forschungsmitteln erkennen können, eine sehr weitgehende Ähnlichkeit. Im besonderen enthalten auch die Zellkerne der Pflanzen Nukleoproteide und Nukleinsäuren, aus denen bei der Hydrolyse dieselben Pyrimidine und Purine entstehen wie aus den Nukleinsäuren der tierischen Organe [2]). Die Nukleinsäure des Weizenembryo liefert bei der Hydrolyse 11,6 % Guanin und fast die äquimolekulare Menge von Adenin. 62,5 % des Gesamtstickstoffs sind in diesen beiden Purinen enthalten; weitere 11 % des Stickstoffs finden sich in Urazil [3]).

Ja, noch bevor es in der Pflanzenreihe zu einer deutlichen Bildung von Zellkernen kommt, finden wir, wie bei den Hefepilzen, solche Nukleinsäuren. Aus 100 g nukleinsaurem Natrium der Hefe wurden bei der Hydrolyse erhalten 1,23 g Adenin, 0,23 g Guanin, 0,15 g Hypoxanthin, kein Xanthin [4]). Die Basen selbst, wenn auch bisher nicht die Nukleinsäure, sind nachgewiesen bei Aethalium septicum.

Auch die zugehörigen Enzyme finden sich schon in der Hefe: neben peptischen Fermenten Nuklease und Aminase; erstere ist auch in einem Hutpilze (Cortinellus edodes) nachgewiesen [5]).

Die Purinbasen sind ferner dargestellt worden aus jungen Sprossen des Ahorns und der Platane, aus der Rinde von Platanenzweigen, aus jungem Gras, Rotklee, Hafer und Wickenpflanzen, aus jungen

---

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 285 (1901).

[2]) G. Salomon, Verhdlg. d. physiol. Ges. zu Berlin, Arch. f. Physiol. S. 166 1881. E. Schulze-J. Barbieri, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **37**, 358. Reinke-Rodewald, Unters. bot. Lab. zu Göttingen II, 147. E. Schulze-E. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 438 (1885). W. Bresler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 534 (1904).

[3]) Th. B. Osborne-Isaac F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902).

[4]) A. Schittenhelm-F. Schröter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 290 (1904).

[5]) T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 201 (1907).

Kartoffelknollen, aus dem Saft der Zuckerrüben, aus Lupinen- und Kürbiskeimlingen u. a.

Die Mengen des Stickstoffs, die in Purinbasen enthalten sind, sind auch hier gering. Im Saft der noch wachsenden Zuckerrüben waren von 100 g Stickstoff enthalten in Guanin 1,58, in Xanthin 0,81, in Adenin 0,61, in Hypoxanthin 0,91, in Karnin 0,69, in Heteroxanthin 0,29 g.

Über das biologische Verhalten ist wenig bekannt, obgleich es gerade hier lohnend erscheint, sowohl dem Abbau wie der Synthese der Purine nachzugehen.

Die Fragestellungen sind ähnlich wie die, welche wir für den tierischen Organismus erörtert haben. Auch hier kann man die Frage aufwerfen, ob die Synthese der Purine über die Pyrimidine erfolgt. Daß die letzteren bei der hydrolytischen Spaltung der pflanzlichen Kernsubstanzen entstehen, wurde früher erwähnt. In Pflanzen findet sich auch ein Hydropyrimidin, das Alloxantin, allerdings nicht als Bestandteil einer Kernsubstanz, sondern als Glykosid, und auch dieses könnte in Beziehung zur Purinsynthese stehen.

Auch im Stoffwechsel der Pflanzen werden vermutlich nicht nur Purine gebildet, sondern auch zersetzt. Erfolgt auch hier Desaminierung und Oxydation, wie in tierischen Organen? Harnsäure ist als Oxydationsprodukt der Purine in Pflanzen noch nicht aufgefunden worden. Aber es findet sich dessen Oxydationsprodukt, das Allantoin, in Keimlingen, jungen Sprossen und Blättern u. a., also in lebhaftem Wachstum befindlichen Gebilden. Daß es hier synthetisch entstand, läßt sich allerdings nicht ausschließen (s. o. S. 540).

40. Kapitel.

Methylpurine. 1. Vorkommen und Eigenschaften der Methylpurine. 2. Über die Bildung von Methylpurinen in gewissen Pflanzen. 3. Über das Vorkommen und die Entstehung von Methylpurinen im Tierkörper.

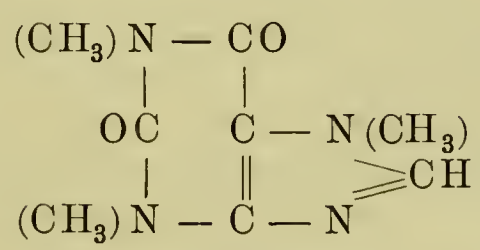
Methylpurine.

1. Vorkommen und Eigenschaften der Methylpurine.

In einigen Pflanzengruppen entstehen in besonders reichlicher Menge methylierte Purine: Koffein, Theobromin, Theophyllin u. a. Sie sind von dem Menschen als Genuß- und Heilmittel geschätzt und gehen bei Menschen und Tieren nach ihrer Aufnahme unter teilweiser Entmethylierung in den Harn über.

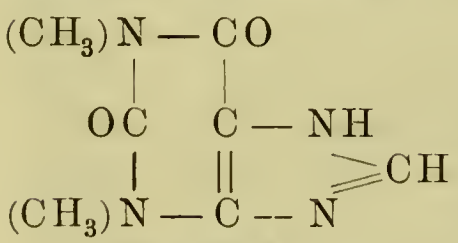
Der Harn der Tiere enthält aber auch, unabhängig von der Aufnahme jener Stoffe, 2 Methylpurine, das Heteroxanthin und das Epiguanin.

Das Kaffein ist Trimethylxanthin

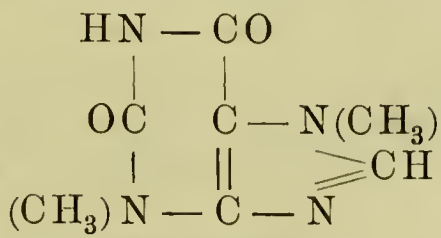


Kaffein
(1·3·7 Trimethylxanthin)

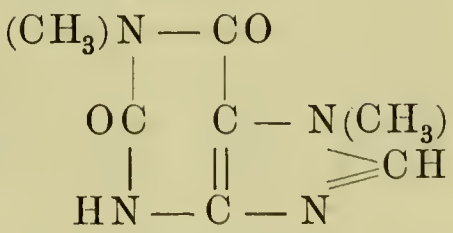
Theobromin und Theophylin sind Dimethylxanthine, ein drittes Isomeres ist das Paraxanthin. Diese drei Körper unterscheiden sich durch die Stellung ihrer Methylgruppen.



Theophyllin
(1·3 Dimethylxanthin)

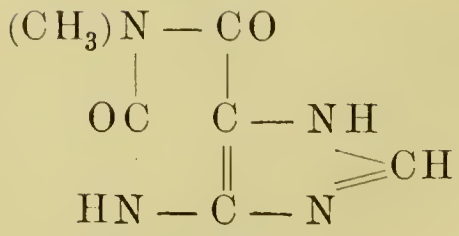


Theobromin
(3·7 Dimethylxanthin)

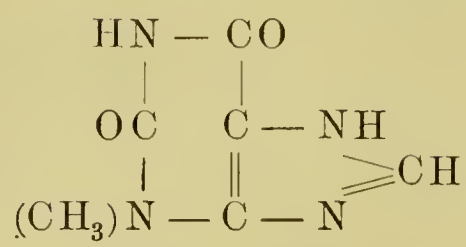


Paraxanthin
(1·7 Dimethylxanthin).

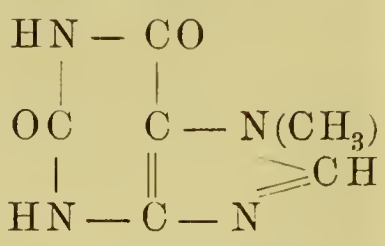
Das Heteroxanthin ist eines der drei Monomethylxanthine



1 Methylxantin

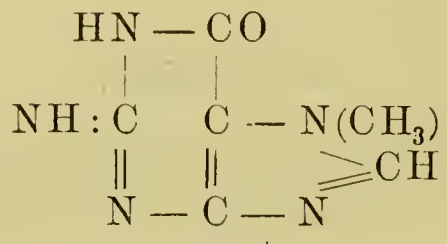


3 Methylxanthin



7 Methylxanthin (Heteroxanthin).

Das Epiguanin ist 7 · Methylguanin.



Epiguanin.

Kaffein (Thein) $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$ ist enthalten in den Früchten und Samen, sowie in den Blättern, nicht in der Wurzel der Caffea arabica u. a., ebenso in Thea chinensis u. a., in den Blättern von Ilex paraguariensis, in den Samen von Paullinia sorbilis und Cola acuminata, neben Theobromin in Theobroma Cacao und anderen Pflanzen.

Zur Darstellung wird der wässerige Auszug des Tees unter Zusatz von Bleiglätte zum Sirup konzentriert und dann mit Pottasche und Alkohol versetzt. Man verdunstet die alkoholische Lösung und kristallisiert das ausgeschiedene Kaffein aus Wasser und aus Benzol um.

Das Kaffein kristallisiert in feinen, seidenglänzende Nadeln, Schmp, 234—235°, sublimiert unzersetzt. 100 Teile Wasser von 65° C lösen 45,5 Teile Kaffein, 100 Teile siedendes Chloroform lösen 19 Teile Kaffein.

Es bildet mit Säuren lockere Salze, mit Metallsalzen Doppelverbindungen, im besonderen mit Goldchlorid aus Alkohol lange orangegelbe Nadeln $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$.

Kaffein wird durch ammoniakalische Silberlösung und Kupferoxydul nicht gefällt, aber durch Phosphorwolframsäure. Es gibt Murexidprobe.

Die Bestimmung in Drogen sowie im Harn beruht auf der Löslichkeit des Koffeins und seines Hydrochlorats in Chloroform[1]).

Theobromin $C_7H_8N_4O_2$ ist neben Kaffein der wesentliche Bestandteil der Samen von Theobroma Cacao. Man erhält es, indem man die entölte Kakaomasse unter Zusatz von Alkohol auskocht. Es bildet mikroskopische Kristalle des rhombischen Systems, sublimiert unzersetzt bei 290—295° C. 1 Teil löst sich bei 100° in 55 Teilen Wasser, 422 Teilen Alkohol, 105 Teilen Chloroform. Es verbindet sich sowohl mit Basen wie mit Säuren. Das Natriumsalz ist in

1) A. Beitter, Ber. d. pharm. Ges. **12**, 339 (1901). Rost, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 56 (1895).

Wasser äußerst löslich, mit Platin- und Goldchlorid, sowie mit Silbernitrat bildet es kristallisierende Doppelsalze. Durch ammoniakalische Silberlösung und Kupferoxydul wird es nicht gefällt, aber durch Phosphorwolframsäure.

Theophyllin $C_7H_4N_4O_2 + H_2O$ ist in Teeblättern enthalten. Es wird gewonnen aus dem Alkoholextrakt nach Auskristallisieren des Kaffeins [1]). Es findet sich hier neben Adenin, Hypoxanthin und Xanthin. Es wird durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Die Silberverbindung ist, wie die des Xanthins, in Salpetersäure löslich und wird durch Ammoniak zerlegt. Die so entstehende Silberverbindung ist schwerer löslich, als die des Kaffeins, aber leichter als die des Paraxanthins. Theophyllin bildet dünne, schmale, monokline Tafeln, Schmp. 264°, leicht löslich in warmem Wasser. Ein Teil Theophyllin löst sich bei 37° in 75 Teilen Wasser, schwer in kaltem Alkohol. Das Natronsalz ist leicht löslich in Wasser, schwer in 10%-iger Natronlauge. Theophyllin bildet kristallisierende Doppelsalze mit Platin und Goldchlorid, gibt deutliche Weidelsche Probe.

Paraxanthin [2]) $C_7H_8N_4O_2$ wurde zuerst aus menschlichem Harn dargestellt. Es kristallisiert in symmetrischen, sechsseitigen Tafeln, Schmp. 298—299°, schwer löslich in kaltem Wasser, aber leichter löslich als Xanthin, leicht löslich in heißem Wasser, leicht löslich in Ammoniak, Salzsäure und Salpetersäure, wird durch ammoniakalische Silberlösung gelatinös gefällt. Die Silberverbindung kristallisiert aus Salpetersäure in seidenglänzenden Kristallbüscheln. In salzsaurer Lösung erzeugt Pikrinsäure einen Niederschlag von gelben Kristallflittern.

Charakteristisch ist das Verhalten zu Natronlauge: In konzentrierter Lösung entsteht bei Zusatz einer Spur Natronlauge eine charakteristische Kristallisation von mikroskopischen, sehr zarten, rechtwinkligen Tafeln.

Paraxanthin gibt mit Platinchlorid eine gut kristallisierende Verbindung. Es gibt die Weidelsche Probe.

1-Methylxanthin [3]). Aus Essigsäure in sehr dünnen, übereinander geschichteten, 6seitigen, seltener 4seitigen, rhombischen Blättchen, in kaltem Wasser schwer, doch beträchtlich leichter löslich als Xanthin, leicht löslich in Ammoniak und Natronlauge (Unterschied von Heteroxanthin). Beim Einengen der Lösung scheidet sich die Natriumverbindung in makroskopischen, glasglänzenden Prismen mit endständiger Abdachung ab. Barytsalz leichter löslich als das von 3- und 7-Methylxanthin. Leicht löslich in Mineralsäuren, die Salze werden, wie die des Heteroxanthins und Xanthins u. a., durch Wasser leicht dissoziiert. Golddoppelsalz. Chloroplatinat. Aus Sal-

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 298 (1888).

[2]) G. Salomon, Virchows Archiv **125**, 554 (1891) (Abbildg.). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 195 (1883), **18**, 3406 (1885). Verhdlg. d. physiol. Ges. zu Berlin 1882, S. 426. Zeitschr. f. klin. Med. **7**, Suppl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 376. E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2408 (1898).

[3]) M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 380 (1898). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 3665 (1900).

petersäure kristallisierende Silberverbindung von fast gleichen Eigenschaften wie die des Hypoxanthins. Xanthinprobe, schöne Weidelsche Probe.

3-Methylxanthin [1]) kristallisiert aus kochendem Wasser (1 : 350) in feinen, glänzenden Nädelchen, schwer löslich in Alkohol, noch schwerer in Chloroform und Essigester, sehr leicht löslich in verdünnten Alkalien; konzentrierte Natronlauge fällt daraus das Natriumsalz in der Kälte als sehr feine biegsame Nädelchen. Das Natriumsalz ist leichter löslich als das des 1- und 7-Methylxanthins. Beim Aufkochen mit Barytwasser sehr schwer lösliches Baryumsalz. Mit Mineralsäuren kristallisierende Salze. Aus salpetersaurer Lösung durch Silbernitrat kristallinisch gefällt, Niederschlag löst sich beim Erwärmen in Salpetersäure und kristallisiert beim Erkalten in langen, dünnen Prismen; durch ammoniakalische Silberlösung amorph gefällt, schöne Weidelsche Probe.

7-Methylxanthin (Heteroxanthin) $C_6H_6N_4O_2$ wurde ebenfalls zuerst aus Menschen- und Hundeharn gewonnen [2]) und kommt auch in Pflanzen vor. Synthese über Theobromin [3]).

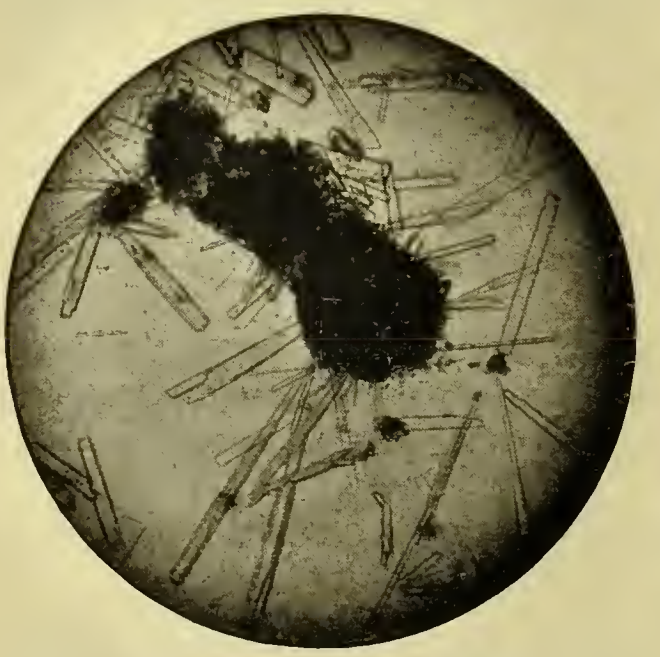


Fig. 32. Heteroxanthin (ein Körnchen mit NaOH kurze Zeit gelinde erwärmt).

Heteroxanthin [4]) löst sich in heißem Wasser (1 : 142) und scheidet sich daraus beim Erkalten kristallinisch ab, schmilzt beim raschen Erhitzen unter Zersetzung bei etwa 380°. Löst man salzsaures Heteroxanthin in erwärmter, verdünnter Natronlauge, so kristallisiert nach dem Erkalten die schwer lösliche Natriumverbindung in glitzernden Kristallen (schiefwinklige Tafeln). Es bildet ein schön kristallisierendes Hydrochlorat. Aus salpetersaurer oder ammoniakalischer Lösung entsteht bei Zusatz von Silbernitrat ein Niederschlag, der sich schon in sehr verdünnter Salpetersäure löst und beim Erkalten in tafelförmigen und prismatischen Kristallen sich ausscheidet. Gibt starke Weidelsche Reaktion.

7-Methylguanin (Epiguanin) $C_6H_7N_5O$ zuerst aus menschlichem Harn dargestellt [5]). Synthese von E. Fischer [6]). Fällt aus heißem

---

1) E. Fischer u. F. Ach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 1986 (1898). M. Krüger u. J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 1 (1902).

2) G. Salomon, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 3406 (1885). Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 412 (1887). H. W. Bresler ebenda **41**, 534 (1904).

3) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2400 (1897).

4) M. Krüger u. G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 169 (1895).

5) M. Krüger und Wulff, Arch. f. Physiol. 1894, S. 553. M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 387 (1897), **26**, 389 (1898).

6) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2411 (1898).

Wasser in sehr feinen, farblosen Nadeln, die in heißem Wasser schwer löslich sind (etwa 1 : 900), verkohlt oberhalb 390°, ohne zu schmelzen, bildet mit Mineralsäuren kristallisierende Salze, sowie ein kristallisierendes Chloroplatinat und Aurochlorat. Aus salpetersaurer Lösung wird es durch Silbernitrat gefällt. Die Fällung ist in verdünnter Salpetersäure löslich und kristallisiert daraus in feinen Nadeln. Es bildet ein Chromat und ein sehr schwer lösliches Pikrat. In verdünnten Alkalien löst es sich leicht; aus sehr konzentrierter Natronlauge kristallisiert das Natriumsalz in der Kälte in breiten glänzenden, spitzen Nadeln. Es gibt stark die Weidelsche Probe. Durch salpetrige Säure läßt es sich leicht in Heteroxanthin überführen.

Die **Methoden zur Trennung der Methylpurine** voneinander und von gleichzeitig vorhandenen Purinen sind ursprünglich für den Harn ausgearbeitet worden, lassen sich aber auch auf Pflanzenextrakte anwenden.

Der größte Teil der Purinbasen läßt sich durch Natriumbisulfit und Kupfersulfat in der Siedhitze ausfällen (s. S. 569), nicht fällbar sind Kaffein und Theobromin.

Kaffein und Theobromin werden aus den betreffenden Pflanzenextrakten[1]) und auch aus dem Alkoholextrakt des Harns[2]) nach Kaffeegenuß durch Ausziehen mit Chloroform aus salzsaurer Lösung erhalten, auf dieselbe Weise auch aus dem durch Fällen mit Phosphorwolframsäure gewonnenen Basengemenge.

Die durch Kupfer niedergeschlagenen Basen lassen sich in folgender Weise trennen[3]): der Niederschlag wird mit heißem Wasser gewaschen und mit etwas ammoniakhaltigem Wasser erwärmt. Man säuert mit Salzsäure stark an, leitet Schwefelwasserstoff ein und filtriert heiß. Bei der Untersuchung des Harns oder autolysierter Gewebsextrakte zerstört man etwa vorhandene Harnsäure durch Erwärmen mit Essigsäure und Braunstein, entfernt das Mangan durch Ammoniumkarbonat und Ammoniak, neutralisiert mit Schwefelsäure und fällt nach Zusatz von essigsaurem Natrium noch einmal mit Natriumbisulfit und Kupfersulfat. Eine Probe des eingeengten Filtrats prüft man auf 3-Methylxanthin durch Erhitzen mit überschüssigem Barytwasser. Ist dieses vorhanden, so scheidet man es in dieser Weise aus der Gesamtmenge der Flüssigkeit ab. Überschüssigen Baryt entfernt man durch kohlensaures Ammoniak. Aus dem Filtrat kann man die Basen wieder zunächst durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit abscheiden, den Kupferniederschlag in obiger Weise zerlegen, eindampfen und Theophyllin, Paraxanthin und Heteroxanthin als Natriumverbindungen abscheiden. Im Filtrat werden dann die nicht gefällten Basen durch ammoniakalische Silberlösung ausgefällt.

Der Silberniederschlag wird mit Salzäure zerlegt. Das salzsaure Filtrat dieses Niederschlages und ebenso gegebenenfalls das Filtrat, das man nach Zerlegen des ersten Kupferniederschlages erhalten hat, behandelt man weiter wie folgt: Man dampft wiederholt mit Wasser, zuletzt unter mehrmaligem Zusatz von Alkohol ab. Hierdurch werden die Hydrochlorate eines Teiles der Basen zerlegt, ein anderer Teil nicht. Die ersteren (Xanthinfraktion) werden in Wasser unlöslich, die letzteren (Hypoxanthinfraktion) bleiben löslich. Man erwärmt also den Rückstand mit Wasser von 40° filtriert nach mehrstündigem Stehen und wäscht mit Wasser salzsäurefrei, dann noch mit Alkohol und Äther. Das Filtrat kann noch einmal in gleicher Weise abgedampft und ein unlöslicher Rückstand mit dem zuerst erhaltenen vereinigt werden.

---

[1]) Literatur s. Czapek, Biochemie d. Pflanzen, Jena 1905, II, S. 244.

[2]) E. Rost, Arch. f. experim. Path. **36**, 56 (1895).

[3]) M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 373 (1898).

Zerlegung der Xanthinfraktion (Heteroxanthin, Xanthin, 1 Methylxanthin, Guanin). Das Basengemenge wird in der fünfzehnfachen Menge 3,3%iger Natronlauge heiß gelöst. Innerhalb 24 Stunden scheidet sich das Natriumsalz des Heteroxanthins in reinem Zustande und fast vollständig aus. Das Filtrat wird mit Salpetersäure angesäuert, Xanthin scheidet sich als Nitrat ab, aus dem Filtrat wird durch Übersättigen mit Ammoniak Guanin mit einem Teil des Methylxanthins, beim Eindampfen des Filtrats vom Guanin noch weiter Methylxanthin erhalten.

Zerlegung der Hypoxanthinfraktion (Adenin, Guanin, Epiguanin, Hypoxanthin und Paraxanthin). Die salzsaure Lösung scheidet auf Zusatz von Ammoniak Guanin und Epiguanin aus. Diese beide lassen sich durch Behandeln mit heißem Wasser oder heißem verdünntem Ammoniak trennen. Aus dem Filtrat von Guanin und Epiguanin wird Adenin als Pikrat gefällt, der Niederschlag schnell abgesaugt. Nachdem das mit Schwefelsäure versetzte Filtrat mit Benzol oder Toluol von überschüssiger Pikrinsäure befreit ist, werden die Basen wieder mit ammoniakalischer Silberlösung oder Kupfersulfat und Natriumbisulfit gefällt. Der Niederschlag wird wie oben behandelt. Die Basen werden in Salpetersäure gelöst, beim Erkalten scheidet sich Hypoxanthinnitrat ab. Aus dem Filtrat werden die noch vorhandenen Basen wieder als Silber- oder Kupferoxydulverbindungen gefällt und der obige Gang noch einmal wiederholt. Beim Lösen in Natronlauge bleiben Reste von Heteroxanthin und 1-Methylxanthin ungelöst, in Lösung gehen Reste von Hypoxanthin und Paraxanthin. Beim Stehen im Eisschrank scheidet sich letzteres als Natriumverbindung ab.

2. Über die Bildung von Methylpurinen in gewissen Pflanzen.

Die Erfahrung, daß die Purine durch Spaltung sowohl aus tierischen, wie aus pflanzlichen Nukleinen entstehen, legt uns die Frage nahe, ob vielleicht die Kerne derjenigen Pflanzen, in denen man Methylpurine gefunden hat, Nukleinsäuren enthalten, aus denen beim Kochen mit Säuren oder unter Einwirkung von Enzymen Methylpurine neben anderen Purinen entstehen. Die Frage läßt sich nicht beantworten, da die Nukleinsäuren dieser Pflanzen bisher noch nicht untersucht worden sind. Man weiß nur [1]), daß Kaffein und Theobromin in den betreffenden Pflanzenteilen nicht nur frei, sondern auch in einer gebundenen Form vorkommen. Weiter weiß man, daß Kaffein und Theobromin aus den Verbindungen, in denen sie enthalten sind, durch Fermente in Freiheit gesetzt werden. Man nimmt bisher an, daß jene Verbindungen mindestens zum Teil Glykoside seien. Doch bedürfen diese Angaben wohl sicher noch der Nachprüfung.

Auf eine Beziehung zu den Kernsubstanzen könnte es hindeuten, daß die jugendlichen Pflanzenteile reicher an Methylpurinen sind, als ältere.

---

[1]) Literatur s. Czapek, Biochemie d. Pflanzen, Jena 1905, II, S. 244.

Es enthalten z. B. Kaffein in 100 Teilen

	Blätter junge	Blätter alte	Früchte unreif	Früchte reif	Junge Stengel	Alte grüne Zweige
Coffea arab.	1,6	1,1				
	1,42	1,26	1,30	1,00	0,6	0,2
liberica	0,52		[0,44]	0,76		
	0,6	0,0				
Thea chinensis	2,12	1,22				
assamica	2,48	1,66				

Auch die folgenden Zahlen zeigen eine Beziehung zwischen Wachstumsenergie und Kaffeingehalt.

Es betrugen in Prozenten des Gesamtstickstoffs

	15. Mai	30. Mai	15. Juni	30. Juni	15. Juli	30. Juli	15. August	30. August	15. Sept.	30. Sept.	15. Okt.	30. Okt.	15. Nov.	30. Nov.
Eiweiß-N	70,1	71,4	74,8	72,2	71,4	70,5	74,7	73,5	77,2	80,1	81,8	81,6	81,2	85,5
Kaffein-N . . .	16,5	20,4	21,4	21,6	22,1	20,4	21,3	21,1	20,1	19,9	18,1	17,7	13,1	10,2
Amid-N	13,4	8,2	3,8	6,2	6,5	9,1	4,0	5,4	2,7			0,7	5,7	4,0

In den jungen, wachsenden Blättern nimmt der Kaffeingehalt bis zu einem gewissen Maximum zu und nimmt dann wieder ab.

Einen völligen Einblick in die Verhältnisse gewähren aber diese Zahlen nicht, da sich die Bestimmungen nur auf das freie Kaffein erstrecken. Interessant wäre es, die Gesamtmenge des Kaffeins und die Mengen der übrigen Purine zu kennen. Denn es wäre auch möglich, daß die Methylpurine nicht selbst in den Verband des Nukleinsäuremoleküls eintreten, sondern daß sie oder methylierte Aminopurine die Vorstufen für die Purine der Nukleinsäuren darstellen.

Unter diesem Gesichtspunkte wäre es verständlich, wenn Methylpurine als Reservestoffe in den Samen aufgespeichert würden — die Wurzeln enthalten sie nicht —, um bei der Keimung verbraucht zu werden. Die Samen von Paullinia sorbilis enthalten über 4 % Kaffein, die Samen von Coffea liberica 1,2 %. Theasamen enthält kein freies Kaffein, es tritt aber bei der Keimung auf, entsteht also vermutlich durch ein Enzym aus einer gepaarten Verbindung.

Die Angaben, ob bei der Keimung Kaffein — zum Aufbau der Nukleinsäuren? — verbraucht wird, sind einander widersprechend vermutlich deswegen, weil man auch hier nur das freie Kaffein und nicht seine Gesamtmenge (nach Kochen mit Säuren) bestimmt hat. Die Menge des freien Kaffeins kann aber abhängen von dem Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit der fermentativen Spaltung der Kaffein liefernden Stoffe und dem Verbrauch des Kaffeins.

Interessant sind Beobachtungen an „geringelten" Zweigen von Coffea und Thea. Bei Belichtung nahm der Kaffeingehalt oberhalb der Ringelung ab von 0,97 % auf 0,68 %, bezw. von 1,37 % auf 0,86 %, eine Folge des Verbrauchs und der verminderten Zufuhr von stickstoffhaltigem Material für die Kaffeinbildung. Im Dunkeln, noch mehr, wenn die Assimilation durch Entziehung von Kohlensäure behindert war, nahm die Kaffeinmenge oberhalb der Ringelung zu. Dies ließe sich dadurch erklären, daß im Dunkeln eine fermentative Spaltung der Nukleinsäuren stattfindet, bei der sich Methylpurine bilden, die beim Einsetzen der Assimilation wieder in Nukleinsäuren übergeführt werden. Weiter wurde gefunden, daß in Zweigen, deren jüngste Spitzen entfernt waren, der Kaffeingehalt abnahm. Das scheint zu beweisen, daß die Zellen dieser Spitzen das Kaffein liefern. In ihnen wird mehr gebildet, als sie selbst zur Bildung von neuen Zellen gebrauchen.

Über die Art, wie Methylpurine in der Pflanze synthetisch entstehen, können wir uns bisher keine Vorstellung machen. Zu beachten ist, daß Methylpurine unmittelbar oder durch Methylierung von synthetisch gebildetem Xanthin und ähnlichem entstehen können.

3. Über das Vorkommen und die Entstehung von Methylpurinen im Tierkörper.

Von den oben erwähnten Methylpurinen entstehen im Stoffwechsel der Tiere das Heteroxanthin und das Epiguanin (7-Methylguanin). Das erstere findet sich im Harn des Hundes auch bei reiner Fleischfütterung[1]), letzteres wurde bisher nur in dem Harn des Menschen gefunden. Nach den Erfahrungen, die wir über Desaminierung von Aminopurinen gemacht haben, ist es nicht unmöglich, daß das Heteroxanthin aus 7-Methylguanin entstanden ist.

Das 1-Methylxanthin wurde neben Xanthin in den mit Chloroform digerierten Nebennieren vom Rinde nachgewiesen[2]).

Auch in bezug auf die Entstehung dieser Methylpurine wäre zu entscheiden, ob sie sich im Stoffwechsel unmittelbar durch Synthese oder ob durch nachträgliche Methylierung nicht methylierter Purine bilden. Zugunsten der letzteren Annahme können wir auf die schon früher erwähnten Erfahrungen über „Methylierung" im Körper hinweisen. Aber der tierische Organismus besitzt, wie die folgenden Versuche zeigen, auch die Fähigkeit der „Entmethylierung", so daß man zurzeit noch mit demselben Recht die Methylpurine als Vorstufen der Purine betrachten könnte.

Die Entmethylierung läßt sich zunächst beim Abbau des Kaffeins im Tierkörper verfolgen.

---

[1]) G. Salomon-C. Neuberg, E. Salkowski-Festschrift. Berlin 1904, S. 37.

[2]) J. Okerblom, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 60 (1899).

Von dem Kaffein, welches man Tieren per os oder subkutan einverleibt, geht ein wechselnder Teil unverändert in den Harn über[1]): Beim Menschen finden sich nach Eingabe von 0,25 g Kaffein nur Spuren, nach Eingabe von 0,5 g nur 0,6 % im Harn wieder, beim Kaninchen nach subkutaner Eingabe von 0,2 g 12—20 %, bei Katzen von 0,15 g subkutan eingeführtem Kaffein 2,4 %, beim Hund von 0,4 g per os aufgenommenem Kaffein bis 2,5 %.

Was wird aus dem Rest? Ein Teil wird in Form von Di- und Monomethylpurinen ausgeschieden, ein Teil noch weiter oxydiert. Nach Eingabe von Kaffein nimmt die Menge des „Purinbasenstickstoffs" im Harn, d. h. Purine mit Ausschluß von Harnsäure, zu. Die Harnsäureausscheidung bleibt unverändert. Vom Menschen wurden nach Aufnahme von

0,050 g	Kaffein	33,3 %	seines	Stickstoffs
0,100 g	„	28,0 %	„	„
0,200 g	„	19,3 %	„	„

als Basenstickstoff im Harn ausgeschieden.

Die Untersuchung der neben dem Kaffein ausgeschiedenen Basen ergab bei den verschiedenen Tierarten interessante Unterschiede[2]).

Im Harn des Hundes fand sich überwiegend Theophyllin. Es fanden sich aber auch die beiden anderen Dimethylpurine, ferner 3-Methylxanthin.

Im Harn des Kaninchens und ebenso beim Menschen waren enthalten überwiegend Paraxanthin, sowie 1- und 7-Methylxanthin.

Beim Hunde wird also von den 3-Methylgruppen des Koffeins die in 7-Stellung befindliche am leichtesten abgespalten, beim Kaninchen ist dagegen die 3-Methylgruppe die beweglichere.

Die 1-Methylgruppe ist beim Hunde weniger beständig als die 3-, aber beständiger als die 7-Methylgruppe, beim Kaninchen sind 1 und 7 anscheinend gleich beständig und beständiger als 3-Methylgruppe.

Dieselbe Erfahrung macht man bei der Untersuchung des Theobromins und der Dimethylxanthine.

Theobromin (3—7-Dimethylxanthin) wird von Mensch, Hund und Kaninchen teils unverändert, teils als 7-Methylxanthin (Heteroxanthin), teils als 3-Methylxanthin ausgeschieden. Die Mengenverhältnisse der ausgeschiedenen Körper sind aber bei den verschiedenen Tierarten verschieden. Es schieden von 100 Teilen Theobromin aus

Mensch	unverändert	?,	7-Methylxanthin	[16,3],	3-Methylxanthin	[8,56]
Hund	„	51,35	„	0,62	„	2,89
Kaninchen		16,05	„	14,31	„	0,91

[1]) E. Rost, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 56 (1895). M. Krüger-J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 104 (1901).

[2]) M. Albanese, Arch. f. experim. Pathol. **35**, 449 (1895). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2280 (1899). St. Bondzynski u. R. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 45 (1895); **37**, 385 (1896). M. Krüger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2818 (1899), 3336 (1899). M. Krüger u. J. Schmid, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 259 (1901). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2677 (1899).

Von Paraxanthin (1—7-Dimethylxanthin) wird beim Kaninchen ein kleiner Teil unverändert ausgeschieden, daneben auch 1-Methylxanthin.

Theophyllin (1—3-Dimethylxanthin) wird beim Hunde zu 17,7 % unverändert ausgeschieden, 17,9 % als 3-Methylxanthin, kein 1-Methylxanthin.

3-Methylxanthin wird vom Kaninchen zum Teil unverändert ausgeschieden, nicht als Xanthin [1]).

Diese Versuche zeigen uns also, daß der tierische Organismus die Fähigkeit besitzt, methylierten Purinen die Methylgruppe zu entziehen und daß die Entmethylierung in bestimmter gesetzmäßiger Weise erfolgt, insofern die an verschiedenen Orten im Molekül befindlichen Methylgruppen bei demselben Tiere in einer bestimmten, bei verchiedenen Tierarten aber in verschiedener Weise abgespalten werden. Sie zeigen ferner, daß ein Teil der methylierten Purine ähnlich wie die nicht methylierten im Stoffwechsel vollkommen oxydiert werden. Auf welchem Wege dies geschieht, können wir zurzeit noch nicht sagen.

---

[1]) M. Krüger u. P. Schmid, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2677 (1899).

41. Kapitel.

Protagon. Cholesterine. Phytosterine.

Protagon.

Als Protagon[1]) wurde von Liebreich ein Bestandteil der weißen Substanz des Gehirns bezeichnet, der in warmem Alkohol löslich, sich beim Abkühlen ausschied und durch Behandlung mit Äther von Cholesterin und Lezithin befreit wurde.

Darstellung von Protagon: Das von Blut und Häuten möglichst vollständig befreite Gehirn wird mit kaltem 85%igen Alkohol einige Tage stehen gelassen, dann wird der Alkohol abgegossen, die Gehirnmasse möglichst fein zerrieben und mit 85%igen Alkohol bei 45° extrahiert. Der Extrakt wird warm filtriert und dann auf 0° abgekühlt, hierbei scheidet sich ein wesentlicher Teil des Extraktes aus. Die Extraktion wird in gleicher Weise wiederholt, solange noch ein Niederschlag beim Abkühlen entsteht. Die beim Abkühlen der Filtrate erhaltenen Niederschläge werden vereinigt und zur Entfernung von Cholesterin und Lezithinen mit Äther extrahiert. Der ungelöste Anteil wird zwischen Filtrierpapier abgepreßt und über Schwefelsäure oder Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Man pulverisiert, digeriert mit 85%igem Alkohol bei 45°, filtriert und kühlt langsam auf 0° ab. Das Protagon scheidet sich hierbei in wenig charakteristischer, kristallinischer Weise ab und kann wiederholt aus Alkohol umgelöst werden.

Dieses Protagon bildet ein weißes Pulver, das schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in warmem Alkohol und warmem Äther ist. Es beginnt bei etwa 180° zu erweichen und schmilzt gegen 200°. Es ist schwefelfrei und enthält 66,39% C, 10,69% H, 2,39% N, 1,07% P. $[\alpha]_D$ 6,6 bis 7,0[2]).

---

[1]) O. Liebreich, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **134**, 29 (1865). Gamgee und Blankenhorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 260 (1879). F. Baumstark, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 145 (1884). W. G. Ruppel, Zeitschr. f. Biol. **31**, 86 (1895). A. Kossel - F. Freitag, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 431 (1892). E. Wörner - H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 542 (1900), **46**, 518 (1905). Arch. f. Physiol. 1891, S. 359. W. Cramer, Jahresber. f. Tierchem. **34** (1904), 572. The Journ. of Physiol. **31**, 30 (1904). A. C. Lochhead - W. Cramer, Centralbl. f. Physiol. **20** (1907) 589. O. Rosenheim - Ch. Tebb ebenda 758.

[2]) R. A. Wilson - W. Cramer, Mitteil. d. internation. Physiol.-Kongreß zu Heidelberg 1907.

Das „Protagon“ ist aber sicherlich kein einheitliches, chemisches Individuum.

Durch gelinde Einwirkung von Alkalien — es genügt hierzu schon das Auflösen in Methylalkohol und Zusatz einer heißen, methylalkoholischen Barytlösung — entstehen aus den Protagonen Zerebroside und die Zersetzungsprodukte des Lezithins. (Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin.)

Die Zerebroside lassen sich auch unmittelbar aus der Gehirnsubstanz durch Kochen mit Barytwasser erhalten[1]). Dem Barytniederschlag werden sie nach Behandeln mit Kohlensäure durch warmen Alkohol entzogen. Beim Erkalten fallen sie aus. Durch Fraktionierung aus Alkohol wird der Extrakt zerlegt in Zerebrin, Kerasin und Enkephalin.

Zerebrin (Phrenosin) 69,08% C, 11,47% H, 2,13% N, Schmp. 170—176°.

Kerasin (Homozerebrin) 70,06% C, 11,59% H, 2,35% N, Schmp. 155°. Bei der Oxydation mit Salpetersäure entsteht aus diesem, wie aus dem Zerebrin Stearinsäure.

Enkephalin 68,4% C, 11,6% H, 3,09% N.

Auch schon durch einfaches Auskochen des Gehirns mit Alkohol lassen sich phosphorfreie Zerebroside gewinnen[2]). Ein aus Schafshirn gewonnenes „Zerebrin“, das durch Umkristallisieren aus Eisessig und Essigester gereinigt worden war, schmolz bei 192°. Es enthielt 68,73% C, 11,83% H, 1,63% N und lieferte bei der Oxydation mit Salpetersäure 72,3% Stearinsäure.

Aus den 3 Zerebrosiden spaltet sich, wenn man sie etwa 5 Stunden mit 2% Schwefelsäure auf 115—120° erhitzt, eine inaktive Hexose ab, die leicht kristallisiert zu erhalten ist, bei der Oxydation Schleimsäure bildet und sich hierdurch, sowie durch ihre anderen Eigenschaften als i-Galaktose erweist[3]).

Die Bildung dieses Zuckers beim Kochen mit Säuren läßt sich zur quantitativen Bestimmung des Protagons benutzen[4]).

Die leichte Zerlegbarkeit des Protagons in Lezithin und Zerebroside erinnert an das Verhalten des Lezithins im Gelbei. Wie wir dort annehmen konnten, daß das basische Lezithin salzartig mit einem schwach sauren Eiweißkörper locker chemisch gebunden ist, so kann man vielleicht auch für das Protagon annehmen, daß es ein Gemenge ist, in dem saure Zerebroside mit Lezithinen sich in salzartiger Bindung befinden.

Das Gehirn enthält aber anscheinend neben den gebundenen auch freie Zerebroside. Ein solches ist das Zerebron (Pseudozerebrin)[5]). Es besitzt eine geringere Löslichkeit in Alkohol als das

---

[1]) Parkus, Journ. f. prakt. Chem. **24**, 310 (1881).

[2]) W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 134 (1902).

[3]) Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 209 (1889). Fr. N. Schulz-Fr. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 425 (1901).

[4]) A. Noll, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 370 (1899).

[5]) A. Gamgee-H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 21 (1904), **30**, 542 (1900), **44**, 366 (1905). Kitagawa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 286 (1906).

Protagon und läßt sich durch geeignete Behandlung mit Alkohol bezw. Chloroform oder benzolhaltigem Alkohol bei 40—50° von ihm trennen. Es enthält 69,16 % C, 11,54 % H, 1,76 % N, schmilzt bei 209 bis 212°, $[\alpha]_D + 7{,}6°$.

Beim Kochen mit methylalkoholischer Salzsäure wird das Zerebron gespalten in Zerebronsäure, Sphingosin und Galaktose. Die Galaktose geht hierbei in ihren Methylester über.

Zerebronsäure $C_{25}H_{49}O_2 \cdot OH$. Schneeweißes Pulver, undeutlich kristallinisch, Schmp. 99°. Bildet eine Azetylverbindung, deren Natriumsalz kristallinisch ist.

Sphingosin (Phrenosin)[1]) ist ein Gemenge von Basen, aus dem sich eine schön kristallisierende Base $C_{19}H_{39}O_2N$, Schmp. 87°, gewinnen läßt.

Cholesterine.

Das **Cholesterin** $C_{27}H_{43}OH + H_2O$[2]) findet sich, wenn auch nur in sehr kleinen Mengen, in allen tierischen Zellen. In größeren Mengen ist Cholesterin im Gehirn enthalten, wo es in der weißen Substanz etwa die Hälfte, in der grauen etwa den fünften Teil der Stoffe ausmacht[3]). Der Muskel enthält 0,23 % auf Trockensubstanz berechnet[4]), im Unterhautfettgewebe finden sich nur äußerst geringe Mengen. Ein besonderes Interesse für den Arzt hat sein Vorkommen in der Galle, da es sich aus dieser unter gewissen Bedingungen in der Gallenblase, seltener in den Gallenwegen, teils allein, teils zusammen mit mehr oder weniger Gallenfarbstoff in Form von Gallensteinen abscheidet. Die Lebergalle des Menschen enthält für gewöhnlich 0,05—0,15 %, die Blasengalle 0,87—0,98 % Cholesterin[5]). Die Fistelgalle des Hundes 0,011 bis 0,039—0,069 %, die Blasengalle 0,11 bis 0,139—0,320 % Cholesterin[6]).

Freies Cholesterin findet sich ferner in den roten Blutkörperchen (beim Pferde 0,275 %, beim Hunde 0,552 %)[7]) der Trockensubstanz; im Blutplasma sind überwiegend Cholesterinester enthalten, im Blutserum des Pferdes und des Kalbes etwa 0,09 %[8]).

---

[1]) F. Kitagawa-H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 286 (1906).

[2]) J. Mauthner-W. Suida, Monatsh. f. Chemie 1894, S. 85 u. 362. G. van Oordt, Jahresber. f. Tierchem. **31**, 534 (1902). Inaug.-Diss. Freiburg (1901).

[3]) R. Bünz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 47 (1905). Ch. Tebb, Centralbl. f. Physiol. **20**, (1906) 187. O. Rosenheim, ebenda 188.

[4]) C. Dormeyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 90 (1897).

[5]) Hammarsten, Königl. Ges. d. Wissensch. z. Upsala 1893.

[6]) Doyon-E. Dufourt, Jahresber. f. Tierchem. **26** (1896), 469. Jankau, Arch. f. experim. Pathol. **29**, 240 (1892).

[7]) E. Hepner-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **73**, 600 (1898).

[8]) C. Hürthle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 349 (1895). Ernest W. Brown, Americain Journ. of. Physiol. **2**, 306 (1899). E. Letsche, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 31 (1907). M. Bönninger, Centralbl. f. Physiol. **15**, 136 (1901).

Cholesterin bezw. Cholesterinester sind endlich auch Produkte der Epidermis und der Talgdrüsen; auch Geschwülste, deren Wände epithelialen Charakter haben, können Cholesterin enthalten.

Zur Darstellung von Cholesterin dienen Gallensteine. Sie werden zerrieben und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wird aus siedendem Alkohol umkristalliert.

Fig. 33. Cholesterin.

Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, löst sich in 9 Teilen siedendem Alkohol von 0,870 spez. Gew., ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, weniger in Petroläther. Kristallisiert aus Chloroform, wasserfreiem Äther oder Essigäther in feinen seidenglänzenden Nadeln, aus heißem 94 %igem Alkohol mit einem Molekül Kristallwasser in großen, rhombischen Tafeln (s. Fig. 33), in Wasser ist es unlöslich. Schmp. 147°, $[\alpha]_D$ für wasserfreies Cholesterin in Chloroformlösung $-36{,}6^0 + 0{,}249\,p$ [1]). Beim längeren Stehen am Licht färbt es sich gelb unter Bildung eines in Alkohol leichter löslichen Produktes [2]).

Reaktionen: 1. Bringt man unter dem Mikroskop zu Cholesterinkristallen Schwefelsäure (1 Tl. konzentrierter Schwefelsäure und 2 Tl. Wasser), so schmelzen sie, indem sich die Ränder zuerst gelb bis gelbrot färben; durch Schwefelsäure und etwas Jodjodkaliumlösung färben sich die Kristalle violett, blau, grün oder rot.

2. Salkowskis Probe [3]). Löst man etwas Cholesterin in Chloroform und fügt konzentrierte Schwefelsäure hinzu, so färbt sich die Chloroformlösung schnell kirschrot, die darunter befindliche Schwefelsäure zeigt grünliche Fluoreszenz.

3. Liebermann-Burchards Probe [4]). Cholesterin wird im trockenen Reagensglase in wenig Chloroform und einigen Tropfen Essigsäureanhydrid gelöst, dann unter Abkühlen tropfenweise mit reiner konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird zuerst rosenrot, doch verschwindet die Farbe schnell, um auf Zusatz einer neuen kleinen Menge Schwefelsäure einer schönen, ziemlich beständigen Blaufärbung Platz zu machen.

Das Cholesterin enthält in seinem Molekül eine doppelte Bindung und eine sekundäre Hydroxylgruppe. Es addiert zwei Halogenatome. Das Dibromid $C_{27}H_{44}OBr_2$, das sich sowohl aus Chloroform wie Eisessig bei Zusatz von Brom leicht erhalten läßt, kristallisiert aus heißem Alkohol in kleinen dünnen Nadeln. Dibromcholesterinazetat $C_{27}H_{45}Br_2 \cdot C_2H_3O_2$. Schmp. 115,4 bez. 117,6, $[\alpha]_D$ in Chloroform $-45{,}4^0$.

---

[1]) Hesse, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **192**, 175 (1878).

[2]) E. Schulze - E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 316 (1904).

[3]) E. Salkowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 207, 1872. Hesse, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **211**, 284 (1882).

[4]) C. Liebermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1803 (1885). H. Burchard, Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine. Inaug.-Diss. Rostock 1889.

Das Jodbindungsvermögen läßt sich zur Bestimmung des Cholesterins benutzen[1]). Man löst Cholesterin in Chloroform und titriert wie bei den Fetten mit Hüblscher Lösung (s. S. 65). 100 T. Cholesterin binden 68 T. Jod.

Das Cholesterin bildet Ester, Urethane, Anilide u. a. Von den Estern sind dargestellt die der Fettsäuren (Azetat Schmp. 114, $[\alpha]_D$ in Chloroform $-43{,}2^0$), Oxalsäure, Benzoesäure (Schmp. $145{,}5^0$), Phtalsäure, Zimtsäure (Schmp. 149^0)[1]) u. a. Das Azetat und Benzoat zeigen beim Schmelzen ein charakteristisches Verhalten[2]). Das Benzoat schmilzt bei 145^0 zu einer trüben durchscheinenden Flüssigkeit. Bei weiterem Erhitzen wird diese bei $178{,}5^0$ plötzlich klar. Beim Abkühlen wird die Schmelze vorübergehend tiefblau, dann trübe, noch einmal violettblau und erstarrt unter Verschwinden der Farbenerscheinung — Bildung flüssiger Kristalle —. Es lösen sich in 100 g 94 % Alkohol etwa 1,12 g Cholesterin, 2,2 g Cholesterinazetat, 0,35 g Bromcholesterinazetat (Ch. Kusumoto).

Darstellung der Fettsäureester des Cholesterins a) aus Blutplasma: Man stellt sich aus dem Blutplasma der Säugetiere oder der Vögel einen Alkoholextrakt her, schüttelt ihn mit Äther aus und erwärmt den Ätherrückstand mit Essigäther. Beim Erkalten scheiden sich Lezithine ab, in Lösung bleiben die Cholesterinester, die nach Verdunsten des Essigäthers in Äther gelöst werden und aus diesem beim spontanen Verdunsten des Äthers auskristallisieren. Durch Fraktionierung aus Ätheralkohol läßt sich der Cholesterinölsäureester vom Palmitin- und Stearinsäureester trennen[3]).

b) Synthetisch: Zur Darstellung des Palmitin- und Stearinsäureesters erhitzt man einen Teil Palmitinsäure, bezw. Stearinsäure mit 5 Teilen Cholesterin 4 Stunden auf 180 bis 200°, löst in Äther unter Erwärmen und fällt mit 94%igem Alkohol. Den Niederschlag befreit man vom Cholesterin, indem man ihn in Äther löst und die Lösung, mit warmen Alkohol versetzt, kristallisieren läßt. Man kristallisiert in dieser Weise um, bis die Substanz den richtigen Schmelzpunkt zeigt.

Zur Darstellung des Oleats erhitzt man einen Teil Cholesterin mit 3 Teilen Ölsäure im Kohlensäurestrom 3 Stunden auf 170°. Nach dem Erkalten fügt man Alkohol hinzu. Das Oleat scheidet sich als Sirup aus, der bald kristallinisch erstarrt und sich durch Umkristallisieren aus Ätheralkohol leicht reinigen läßt[4]).

Cholesteryloleat $C_{27}H_{43}O \cdot C_{18}H_{33}O$. Leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol, Essigäther, heißem Azeton, weniger in Alkohol. Schmp. $41-45^0$ C. $[\alpha]_D - 18{,}6^0$. Verharzt am Licht.

Cholesterylpalmital $C_{27}H_{43}O \cdot C_{16}H_{31}O$. In Alkohol etc. schwerer löslich als der Ölsäureester. Schmp. $77{,}5^0$.

Cholesterystearat $C_{27}H_{43}O \cdot C_{18}H_{35}O$. Schmp. 82^0.

Die Hydroxylgruppe des Cholesterins läßt sich bei Einwirkung von Thionylchlorid durch Chlor ersetzen[5]), durch Reduktion mit

---

[1]) J. Lewkowitsch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 65 (1892).

[2]) F. Reinitzer, Monatsh. f. Chem. IX, 421 (1889). K. Obermüller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 143 (1891). Inaug.-Diss. Berlin 1892.

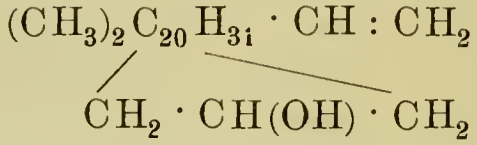
[3]) F. Röhmann-E. Hopner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **73**, 602 (1892).

[4]) F. Röhmann, Anleitung z. chem. Arbeiten. Berlin 1904, S. 63. C. Hürthle a. a. O. E. Salkowski, Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Berlin 1906. H. Pribram, Biochem. Zeitschr. **1**, 413 (1906).

[5]) O. Diels-E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3092 (1904).

Natrium entsteht aus dem Cholesterylchlorid Cholesten $C_{27}H_{44}$, das 2 Bromatome addiert.

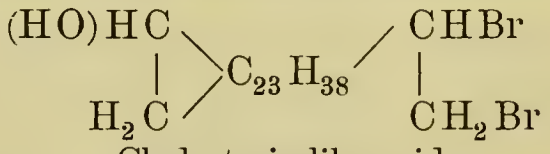
In bezug auf die Konstitution des Cholesterins ist bisher folgendes ermittelt. Das Molekül scheint aus einem Komplex von hydrierten Ringen zu bestehen. In einem derselben haftet die Hydroxylgruppe an einem sekundären Kohlenstoffatom, während die doppelte Bindung sich anscheinend am Ende eines offenen Ringes befindet. Weiter sind im Cholesterinmolekül noch zwei Methylgruppen enthalten, so daß man dem Cholesterin vorläufig die folgende Formel geben kann



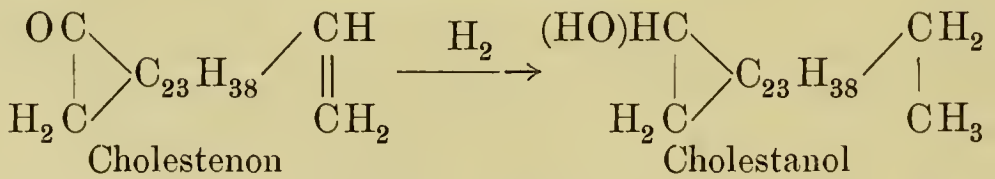
Cholesterin

Den Kohlenwasserstoff, dessen Alkohol das Cholesterin ist, bezeichnet man als Cholesten, den ihm entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoff als Cholestan. Das Cholesterin wäre also ein (α)-Cholestenol. Durch Reduktion mit Platinmohr und Wasserstoff entsteht aus ihm β-Cholestanol, Schmp. 141,5—142°, $[\alpha]_D$ + 28,8°[1]). Durch Behandeln mit Natrium in amylalkoholischer Lösung entsteht, indem sich vielleicht die olefinische Bindung in eine zyklische verwandelt, Zyklocholesterin $C_{27}H_{43}OH$[2]). Es gibt nicht mehr die charakteristischen Reaktionen des Cholesterins; es kristallisiert aus Alkohol in dünnen Prismen und dreht im Gegensatz zu diesem nicht links, sondern rechts. Schmp. 119—124°. Es läßt sich durch Chromsäure zu einem gesättigten Keton oxydieren.

Aus dem Cholesterindibromid entsteht durch Oxydation und Entbromen Cholestenon und aus diesem durch Reduktion Cholestanol.

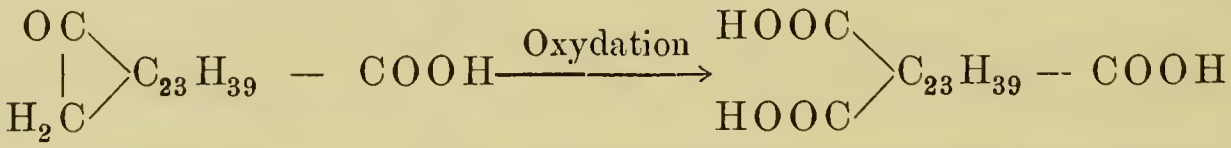


Cholesterindibromid



Cholestenon Cholestanol

Das Cholestenon läßt sich durch Permanganat zu einer einbasischen und diese weiter zu einer dreibasischen Säure oxydieren.



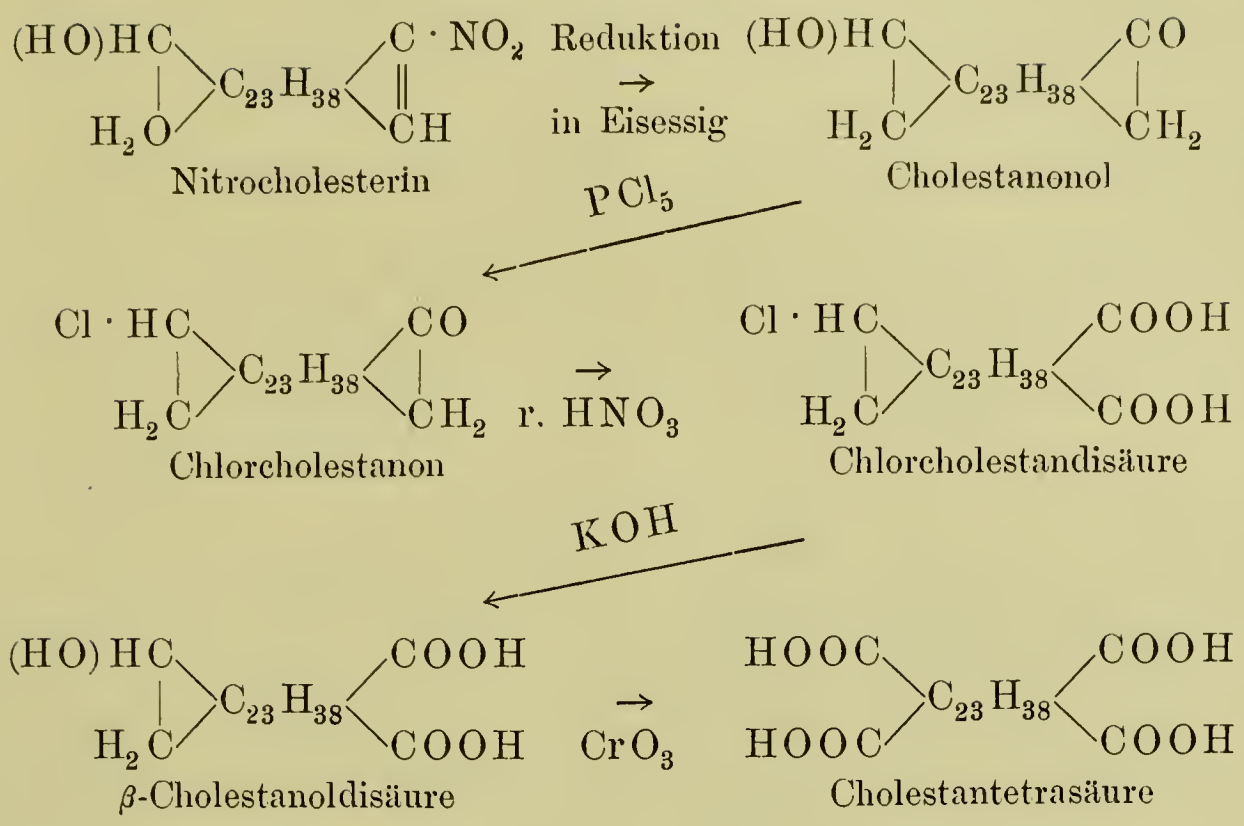
Durch Einwirkung von rauchender Salpetersäure entsteht (unter Ringschließung) ein Nitroprodukt, aus dem sich weiter Ketone und Säuren erhalten lassen[3]).

---

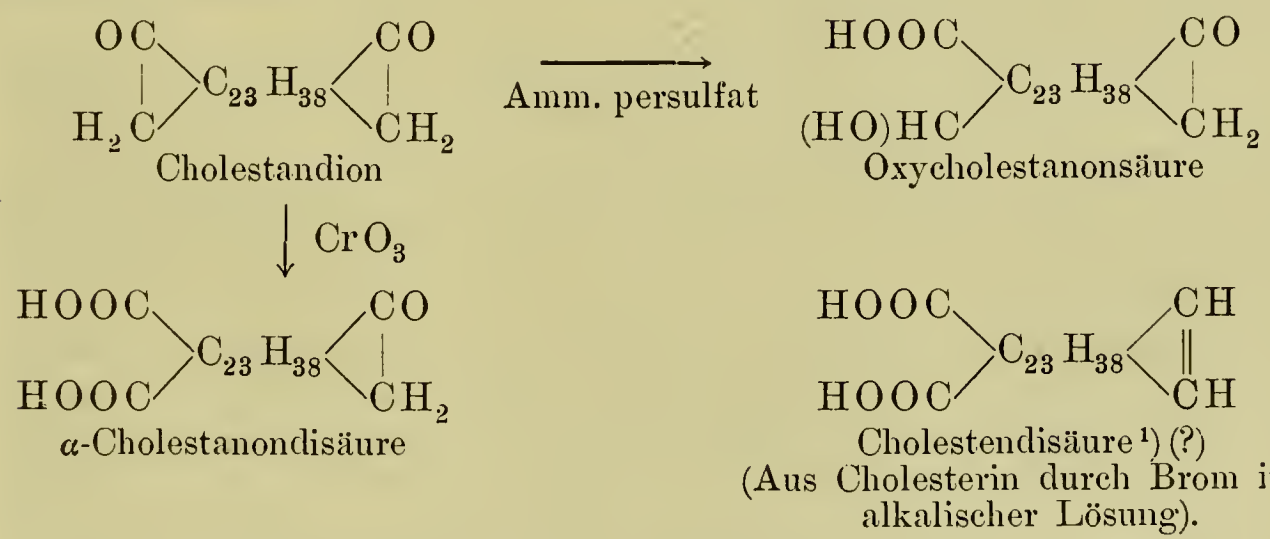
[1]) R. Willstätter-E. W. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2199 (1908).

[2]) O. Diels-E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 884 (1906). C. Neuberg, ebenda 1155. A. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2637 (1907).

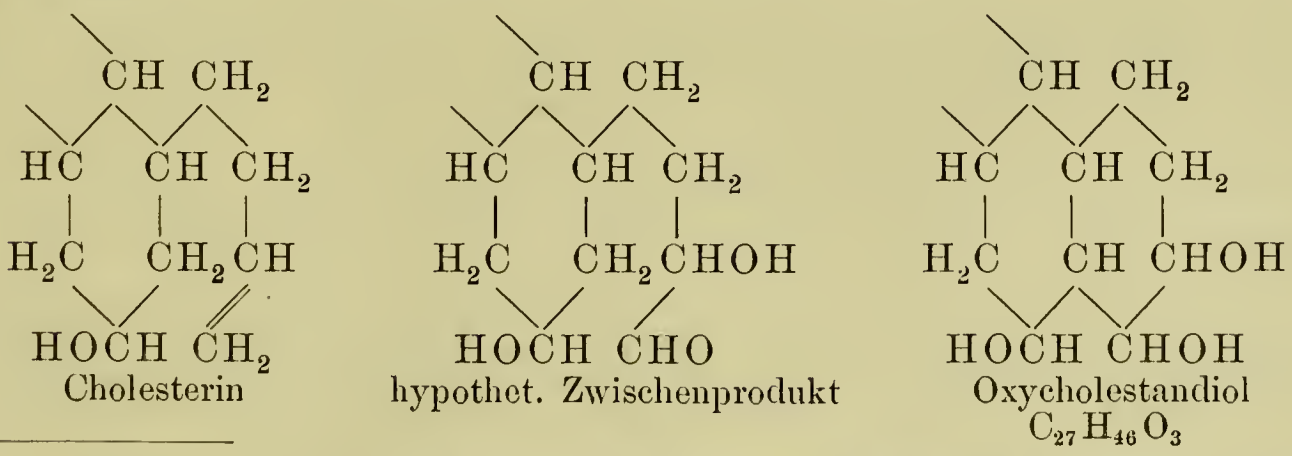
[3]) A. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3752, **37**, 2027, **39**, 518, 2008, 2249, **40**, 257, **41**, 611 (1908).



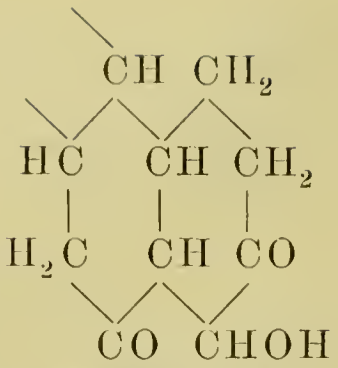
Weiter läßt sich Cholestanonol zu einem Diketon oxydieren, aus dem durch weitere Oxydation unter Aufspaltung eines Ringes Säuren entstehen.



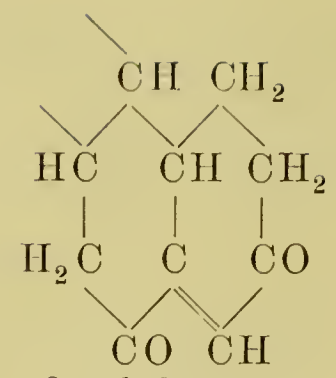
Bei der Oxydation des Cholesterins mit Permanganat und Schwefelsäure, Salpetersäure oder Chromsäure entsteht eine Oxydiketoverbindung und aus dieser durch Abspaltung von Wasser Oxycholestenon.



1) Diels u. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem Ges. **37**, 3092 (1904).



Oxycholestandion
$C_{27}H_{42}O_3$



Oxycholestenon
$C_{27}H_{40}O_2$
(aus diesem durch Reduktion Cholestandion).

Neben Cholesterin finden sich anscheinend in den Fäzes der Menschen und der Tiere Alkohole, die dem Cholesterin verwandt sind.

Das **Koprosterin**[1]) $C_{27}H_{47}\cdot OH$, das aus menschlichen Fäzes gewonnen wurde, besitzt einen niedrigeren Schmelzpunkt als das Cholesterin (95—96°), dreht rechts $[\alpha]_D + 24^0$, besitzt kein Halogenbindungsvermögen, gibt aber noch die Farbenreaktionen des Cholesterins. Es kristallisiert in langen feinen Nadeln, die schon in kaltem Alkohol löslich sind. Azetat Schmp. 85°. Benzoat Schmp. 114—115°. Zinnamylat Schmp. 169°. Es soll durch die Fäulnis aus dem Cholesterin unter Reduktion entstehen, doch ist seine Identität mit einem Cholestanol noch nicht festgestellt.

Ein aus Pferdefäzes dargestellter Alkohol schien noch wasserstoffreicher als das Koprosterin zu sein, er bildete eine aus feinen Nadeln bestehende Gallerte vom Schmp. 74—75°.

Ein anderer ähnlicher Alkohol, der ebenfalls zusammen mit dem Cholesterin vorkommt, ist das Isocholesterin[2]). Es ist ein Bestandteil des Wollfettes.

Isocholesterin $C_{26}H_{44}O$ kristallisiert aus Äther in feinen Nadeln, Schmp. 137—138°, löst sich schwer in kaltem, leicht in siedendem Alkohol und scheidet sich aus letzterem als gelatinöse Masse ab. Leicht löslich in Äther und Petroläther, $[\alpha]_D + 60^0$ in ätherischer Lösung. Es gibt nicht die Reaktion mit Chloroform und Schwefelsäure; bei der Liebermann-Burchardschen Reaktion gelbe bis rotgelbe Färbung und grüne Fluoreszenz. Schmp. 194 bis 195°.

Schon auf der niedrigsten Stufe der Tierreihe findet sich Cholesterin und mit ihm zusammen ein anderer cholesterinähnlicher Körper. Nach Beobachtungen von Reinke und Rodewald[3]) enthält das Protoplasma von Äthalium außer geringen Mengen normalen Cholesterins ein Paracholesterin $C_{26}H_{43}OH$ (?), das in seidenglänzenden Nadeln oder auch in Blättchen kristallisiert $[\alpha]_D$ — 27 bis 29°. Das Benzoat kristallisiert in langen, dünnen, rechteckigen Tafeln.

---

[1]) St. Bondzynski-V. Humnicki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 396 (1896). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 476. P. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 129 (1900). Austin Flint, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 363 (1897).

[2]) E. Schulze, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 1200 (1898). Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 522 (1890).

[3]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **207**, 229.

In einem Kieselschwamm, Suberitis domuncula, fand Henze[1]) das Spongosterin.

Spongosterin $C_{27}H_{48}O$ kristallisiert aus 75%igem Alkohol in weißen, fettglänzenden Täfelchen, in Alkohol leichter löslich als Cholesterin, aus Äther in langen spießigen Formen. Schmp. 119 bis 120°. $[\alpha]_D^{25}$ — 19,6°. Azetat Schmp. 124,5°. Propionat Schmp. 139,5°. Benzoat Schmp. 128°. Monobromazetat Schmp. 117. Salkowskis Probe tritt langsam und nicht mit dem schönen roten Farbenton ein. Liebermann-Burchards Probe deutlich positiv.

Phytosterine.

Weit verbreitet durch das ganze Pflanzenreich von den einfachsten Pilzen bis zu den höchst organisierten Pflanzen finden sich, zum Teil zusammen mit Cholesterin die Phytosterine[2]). Ein Phytosterin wurde zuerst in dem Fett der Kalabarbohne, später aber auch in den verschiedensten anderen Pflanzenfetten gefunden. Phytosterine finden sich in den Samen und zwar sowohl in den Schalen (Pisum sativum), sowie im Embryo (Weizenkeimlinge). Hochmolekulare, ihnen mehr oder weniger nahe verwandte Alkohole finden sich aber auch in den Blättern, der Rinde und Wurzel.

Zur Darstellung der Phytosterine verseift man die Fette durch einstündiges Kochen mit alkoholischer Kalilauge, man neutralisiert mit verdünnter Salzsäure und schüttelt wiederholt mit Petroläther aus. Von den vereinigten Petrolätherextrakten destilliert man den größten Teil des Petroläthers ab, schüttelt diesen mit verdünntem Alkohol, solange als er noch rotes Lackmoidpapier bläut d. h. Seifen enthält; verdunstet den Petroläther und nimmt den Rückstand mit Äther auf.

Trennung des Phytosterins von Cholesterin nach Windaus[3]). Das Rohprodukt wird azetyliert, in Äther im Verhältnis 1 : 100 gelöst und mit einer Bromeisessiglösung (5 Brom in 100 ccm Eisessig) vermischt. Hierdurch fällt, wenn nötig, nach dem Verdünnen mit Alkohol das betreffende Bromadditionsprodukt, während das Azetat des Phytosterins in Lösung bleibt. Um dieses zu gewinnen, wird das Filtrat des Bromniederschlages mit Zinkstaub am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert und fällt das Azetat durch Wasser. Da bei der ersten Bromierung ein nicht unbeträchtlicher Teil dos Bromcholesterinazetats in Lösung bleibt, empfiehlt es sich, die Operation zu wiederholen. Das Azetat des so von Cholesterins befreiten Phytosterins wird mit alkoholischer Kalilauge verseift.

Phytosterin (Sitosterin) $C_{27}H_{45}OH + H_2O$ aus Kalabarbohne, Kolchikumsamen, Weizenkeimlingen, Maisöl, kristallisiert aus Alkohol in farblosen, dünnen Plättchen, die 1 Molekül Kristallwasser ent-

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 109 (1904), **55**, 427 (1908).

[2]) Hesse, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **192**, 175 (1878). **211**, 283 (1882). E. Ritter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 430 (1901). Búrian, Monatsh. f. Chem. **18**, 551. A. H. Gill-Ch. G. Tuffs, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 74 (1903). H. Paschkis, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 356 (1884). A. Likiernik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 426 (1891). T. Klobb, Jahresber. f. Tierchem. **34**, (1904) 55. E. Gérard, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **121**, 723 (1895). E. Salkowski, Zeitschr. f. analyt. Chem. **26**, 557. E. O. v. Lippmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 1210 (1899).

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 4378 (1906).

halten, aus Äther in wasserfreien, feinen Nadeln; es gibt alle Farbenreaktionen des Cholesterins. Schmp. 132—136,5—137,5°, $[\alpha]_D$ in Chloroformlösung —33,9°, Azetat Schmp. 120, Benzoat 145,5. Zinnamylat 158.

Phytosterin geht bei der Behandlung mit Natriumamylat über in Pseudophytosterin[1]), aus Azeton umkristallisiert, Schmp. 146—147. Es gibt die Farbenreaktionen des Cholesterins nicht, addiert aber noch, wenn auch langsamer als Cholesterin, 2 Atome Brom.

Durch Reduktion mit Natrium in Amylalkohol entsteht aus dem Phytosterin Dihydrophytosterin, Schmp. 175°. Auch dieses addiert noch Brom. Das Phytosterin enthält also mindestens zwei Doppelbindungen. Durch Phosphorpentachlorid wird aus dem Phytosterin das Phytosterylchlorid erhalten und aus diesem durch Natrium in Amylalkohol das Dihydrophytosteren $C_{27}H_{48}$, ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, Schmp. 80—81°.

Stigmasterin[2]) $C_{30}H_{48}O$ oder $C_{30}H_{50}O + H_2O$ findet sich neben Phytosterin in der Kalabarbohne, sein Azetylester addiert 4 Atome Brom. Es ist isomorph mit Phytosterin und gibt die Farbenreaktionen wie dieses.

Lupeol[3]) $C_{26}H_{42}O$, dargestellt aus der Samenschale der Lupinen, und der Rinde von Roucheria Griffithiana, Planch., findet sich auch als Zimtsäureester in einigen Guttaperchaarten. Es kristallisiert in farblosen Nadeln aus heißem Alkohol oder Azeton, leicht löslich in Äther, Chloroform etc. Schmp. 210° (korr. 213°). Benzoat Schmp. 265,5. Azetat Schmp. 141,5, $[\alpha]_D + 27{,}06$. Bildet ein Bromid $C_{26}H_{41}OBr$ vom Schmp. 165°. Bei der Reaktion von Liebermann-Burchard färbt es sich bald rötlich, im Verlaufe ca. $^1/_2$ Stunde intensiv violettrot. Mit Chloroform und Schwefelsäure braun.

Das allgemeine Vorkommen von Cholesterin und ihm verwandter Stoffe in tierischen und pflanzlichen Zellen deutet darauf hin, daß diese Körper wesentliche Produkte des Stoffwechsels sind. Wie sie entstehen, wissen wir nicht; eine Abstammung von Eiweiß, wie man es früher tat, ist nicht anzunehmen. Vermutlich entstehen sie aus Kohlehydraten und Fetten durch Kondensationsprozesse, die zu den für das Cholesterin und Phytosterin charakteristischen Ringgebilden führen.

Bei Pflanzen läßt sich die Entstehung insoweit verfolgen, als man zeigen kann, daß die Menge des „Cholesterins“ in den Achsenorganen etiolierter Keimlinge von Lupinen oder Gras größer ist als im Samen[4]).

---

[1]) A. Windaus-A. Hauth, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3681 (1907).

[2]) A. Windaus-A. Hauth, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 4378 (1906).

[3]) E. Schulze-A. Likiernik, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 415 (1891). J. Sack u. B. Tollens, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4105. P. van Romburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3440 (1904).

[4]) E. Schulze-Barbieri, Journ. f. prakt. Chem. **26**, 159. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 251.

Es enthielten Cholesterin

ungekeimte Samen	0,152 %	0,135 %
etiolierte Keimlinge	0,306 „	0,324 „
Kotyledonen	0,392 „	0,391 „
Achsenorgane	0,227 „	0,258 „

Das Phytosterin aus Kotyledonen und Samen war nur wenig verschieden. Die Achsenorgane enthielten „Kaulosterin“. Cholesterine entstehen also im Betriebsstoffwechsel.

Die am Licht gezogenen Keimlinge enthielten nur sehr wenig Cholesterin, was durch einen Verbrauch von Cholesterin im Stoffwechsel erklärt werden könnte.

Über die Entstehung des Cholesterins im Tierkörper wissen wir nichts.

Das Cholesterin, das sich im Darmkanal findet, kann mindestens zum Teil von der aufgenommenen Nahrung herstammen.

Wieviel von unmittelbar gefüttertem Cholesterin im Darme resorbiert wird, läßt sich bisher nicht sagen. Nach Angaben der einen soll ein Teil im Darm resorbiert werden, nach anderen nicht[1]). Nach der Cholesterinfütterung nimmt die Ausscheidung durch die Galle nicht zu[2]). H. Pribram[3]) will nach Fütterung von Cholesterin und Cholesterinestern eine Zunahme des Cholesterins im Blut beobachtet haben.

Das Cholesterin der Galle stammt zum Teil von den roten Blutkörperchen her, die bei der Gallenfarbstoffbildung in der Leber zugrunde gehen. Unter dem Einfluß von Toluylendiamin nimmt die Cholesterinausscheidung in der Galle zu (Chasaburo Kusumoto). Der Cholesteringehalt des Ätherextrakts der Leber ist größer als der anderer Organe; auch scheint in ihr das Cholesterin nur frei, nicht auch in Form von Estern enthalten zu sein. Die Leber wäre also Exkretionsorgan für das Cholesterin. Als solches wirkt sie vielleicht schon im intrafötalen Leben, da auch das Mekonium Cholesterin enthält und dieses, wenn nicht von der Oberfläche des Darms, aus der Galle herstammt.

Eine Abhängigkeit der Cholesterinausscheidung von der Art der aufgenommenen Nahrung hat sich bisher nicht nachweisen lassen.

Eine biologisch und chemisch beachtenswerte Tatsache ist es, daß die Galle einiger Tiere kein Cholesterin enthält — wie die der Moschusochsen und des Haifischs (Szymnus borealis)[4]). In der Galle des letzteren und ebenso in der des Rochen (Raja batis) finden sich Ätherschwefelsäuren zweier Alkohole, α- und β-Szymnol, die eine Verwandtschaft teils mit dem Cholesterin, teils mit den Cholsäuren zeigen.

---

[1]) E. Stadelman, Zeitschr. f. Biol. **34**, 62 (1896).
[2]) Jankau, Arch. f. experim. Pathol. **29**, 240 (1892). E. H. Goodmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 91 (1907).
[3]) Biochem. Zeitschr. **1**, 413 (1906),
[4]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 322 (1897), **43**, 109 (1904).

42. Kapitel.

Gallensäuren.

Die Galle enthält außer Gallenfarbstoffen u. a. als charakteristische Bestandteile die Gallensäuren [1]). Es sind gepaarte Säuren, die als einen Paarling Glykokoll oder Taurin als anderen Paarling bestimmte, nur in der Galle vorkommende Säuren, „Cholsäuren", enthalten.

Die Galle der Rinder, des Hundes, des Menschen u. a. enthält die Cholsäure im engeren Sinne, auch Cholalsäure genannt, die der Schweine die Hyocholsäure, die der Vögel Chenocholsäure. Die Galle der Menschen enthält außer ihr Fellinsäure und Cholcinsäure. Letztere ist auch ein Bestandteil der Rindergalle. Die Galle des Eisbären enthält außer Cholsäure und Choleinsäure noch eine Ursocholeinsäure.

Cholsäure (Cholalsäure) $C_{24}H_{40}C_5$ [2]) ist schwer löslich in Wasser (1 Teil in 4000 Teilen kalten und 750 Teilen kochendem Wasser), in Alkohol ziemlich leicht löslich (1 : 20), kristallisiert aus Wasser ohne Kristallwasser, aus verdünnter Essigsäure in rhombischen Tafeln oder Prismen mit 1 Molekül H_2O, aus Alkohol in farblosen, rhombischen Tetraedern oder quadratischen Oktaedern [3]) mit 1 Molekül Alkohol, der bei 130° vollständig entweicht. Beim Liegen an der feuchten Luft werden diese Kristalle bald undurchsichtig und porzellanweiß. Außer mit Äthylalkohol kann sich die Cholsäure auch mit anderen Alkoholen verbinden, auch mit Glykol und mit Senfölen. Die wasser- und alkoholfreie Cholsäure schmilzt bei 198°. Sie hat einen süßlich bitteren Geschmack.

Die Cholsäure bildet in Wasser und Alkohol leicht lösliche Salze, die sich aus konzentrierter alkoholischer Lösung bei Zusatz von Äther kristallinisch abscheiden. Das Baryumsalz kristallisiert in feinen, seideglänzenden, oft radiär zusammengestellten Nadeln, löst sich in 30 Teilen kaltem, leichter in heißem Wasser, sehr leicht in Alkohol. Das Blei- und Silbersalz sind in Wasser unlöslich, in heißem Alkohol löslich.

---

1) Lassar-Cohn, Die Säuren der Rinder- und Menschengalle. Hamburg, Leopold Voss 1898.

2) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 369 (1886), **20**, 974 (1887).

3) Vgl. C. Schotten, Zeitschr f. physiol. Chem. **10**, 184 (1886).

Die kristallalkoholfreie Cholalsäure dreht in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D + 37{,}0^0$, kristallalkoholhaltig $[\alpha]_D + 31{,}5$, das Kalisalz in 0,95 %-iger Lösung, berechnet auf Cholalsäure, 33,74 und in 6 %iger wässeriger Lösung $[\alpha]_D + 29{,}0$ [1]).

Die Pettenkofersche Probe. Fügt man zu einer etwas Cholsäure enthaltenden wässerigen Flüssigkeit im Reagensglase eine sehr kleine Menge Rohrzuckerlösung und unter Abkühlen an der Wasserleitung und Umschütteln allmählich konzentrierte Schwefelsäure, so färbt sich die Flüssigkeit allmählich kirschrot. Die mit Alkohol verdünnte Lösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, einen zwischen D und E, neben letzterer Linie, und einen zweiten vor F. Bei dieser Reaktion bildet sich aus dem Zucker Furfurol [2]), das sich unter dem Einfluß der konzentrierten Schwefelsäure mit der Cholsäure bezw. einem Zersetzungsprodukt von ihr kondensiert. Dieselbe Reaktion gibt Choleinsäure, nicht Dehydrocholsäure, Biliansäure und Isobiliansäure (s. u.). In konzentrierter Schwefelsäure löst sich Cholsäure mit grüner Fluoreszenz.

Die Cholsäure bildet mit Jod eine lockere Verbindung, eine Reaktion, die zwar wenig empfindlich, aber zu ihrer Unterscheidung von anderen Gallensäuren geeignet ist: 0,02 g kristallisierte Cholsäure werden in 0,5 ccm Alkohol gelöst, man fügt zur kalten Lösung 1 ccm ein Zehntel normale Jodlösung und verdünnt die Flüssigkeit allmählig mit Wasser, wobei die Jodcholsäure als ein intensiv blau gefärbter Niederschlag in der Flüssigkeit erscheint und diese zu einem Brei erstarren läßt.

Choleinsäure [3]) $C_{25}H_{42}O_4$ (?) ist der Cholalsäure sehr ähnlich; sie unterscheidet sich von ihr durch geringere Löslichkeit in Wasser (1 : 22 000), Alkohol (1 : 14) und Äther (1 : 750), Schmp. 185—190°. $[\alpha]_D^{20} + 56{,}7$ in 6,06 % alkoholischer Lösung. Sie bildet ein Baryumsalz, das aus heißer alkoholischer Lösung mit 3 Moleküle H_2O kristallisiert.

Ihre Menge in der Galle wechselt und ist klein im Verhältnis zur Cholalsäure.

Die Galle des Eisbären enthält neben der Cholalsäure und Choleinsäure noch eine von letzterer verschiedene Ursocholeinsäure [4]).

Fellinsäure $C_{23}H_{38}O_4$ [5]) kristallisiert aus Eisessig in Prismen, Schmp. 169°, dreht rechts, ist geschmacklos, gibt nicht die Mylius sche Reaktion; schön kristallisierendes Baryumsalz.

Zur Darstellung von Cholsäure und Choleinsäure [6]) kocht man Rindergalle in einem eisernen Gefäß mit dem 5. Teil ihres Gewichtes 30 %-iger Natronlauge 24 Stunden unter Ersatz des verdampfenden Wassers oder 3 bis 3½ Stunden bei 130° im Autoklaven [7]). Dann sättigt man mit Kohlen-

[1]) E. Vahlen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 265 (1885).
[2]) F. Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 492 (1887).
[3]) P. Latschinoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 3039 (1885), **19**, 1140 (1886).
[4]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 537 (1902).
[5]) C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 175 (1886), **11**, 268 (1887). Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 563 (1894). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 1339 (1894).
[6]) F. Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 262 (1888). Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 563 (1884), Monographie Seite 44. G. Bulnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 301 (1898). S. Bondi-E. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 501 (1906).
[7]) John J. Abel, Monatsh. f. Chem. **11**, 61 (1890).

säure, dampft zum dicken Sirup ein und gießt diesen noch heiß in Alkohol. Das Natriumkarbonat wird abfiltriert. Der Alkoholextrakt enthält die Alkalisalze der Cholsäure, Choleïnsäure und Fettsäuren. Er wird mit Wasser soweit verdünnt, daß er etwa 20% Alkohol enthält und mit 10%iger Chlorbaryumlösung versetzt, solange noch ein Niederschlag entsteht.

Der Niederschlag enthält die Barytseifen und choleinsaures Baryum. Die Barytsalze werden durch Kochen mit Sodalösung in die Natriumsalze übergeführt, man filtriert vom Baryumkarbonat, dampft ein und extrahiert mit Alkohol. Die wässerige Lösung des eingedampften alkoholischen Filtrats wird zur Entfernung der Fettsäuren mit Baryumazetat ausgefällt. Aus dem Filtrat fällt auf Zusatz von Salzsäure die Choleinsäure, die sich durch Umkristallisieren aus Alkohol reinigen läßt.

Das Filtrat wird mit Salzsäure versetzt, bis ein Tropfen von ihm rotes Lackmoidpapier nicht mehr bläut oder mit Essigsäure übersättigt. Die Cholsäure scheidet sich als Harz ab, das beim Durchkneten mit Wasser allmählich eine feste Masse bildet. Sie wird zerkleinert, getrocknet, pulverisiert, zur Entfernung von Salzsäureresten mit etwas ammoniakhaltigem Alkohol gewaschen und aus heißem absolutem Alkohol umkristallisiert.

Bei der Verarbeitung von menschlicher Galle erhält man Fellinsäure neben der Cholalsäure. Durch Umkristallisieren aus Eisessig gewinnt man zuerst Fellinsäure, während die Cholsäure in der Mutterlauge bleibt. Die Fellinsäure wird aus einem Gemisch von Azeton und Petroläther umkristallisiert.

Die Cholsäure ist eine einbasische Säure. Sie bildet mit Alkalien, Erdalkalien und Blei kristallisierende einbasische Salze, sowie einen kristallisierenden Monomethyl- und Äthylester, ein Säureamid $C_{24}H_{39}O_4 \cdot NH_2$, das die charakteristische Eigenschaft eines doppelten Schmelzpunktes (vgl. S. 603) besitzt (es schmilzt bei 130 bis 140°, erstarrt, weiter erhitzt, bei 180° und schmilzt ohne Gewichtsverlust wieder bei 228°), und ein kristallisierendes Hydrazid [1]).

Die Karboxylgruppe läßt sich über das Azid gegen die Aminogruppe austauschen [2]).

$$C_{23}H_{39}O_3 \cdot COOC_2H_5 + N_2H_4 = C_{23}H_{39}O_3 CO \cdot NHNH_2 + C_2H_5OH$$

Cholsäureäthylester — Hydrazid der Cholsäure

$$C_{23}H_{39}O_3 \cdot CO \cdot NHNH_2 + NO \cdot OH = C_{23}H_{39}O_3 \cdot CO \cdot N_3 + 2H_2O$$

Hydrazid der Cholsäure — Azid der Cholsäure

$$C_{23}H_{39}O_3 \cdot CON_3 \rightarrow C_{23}H_{39}O_3 \cdot NH \cdot COOC_2H_5 \rightarrow C_{23}H_{39}O_3 \cdot NH_2$$

Azid durch Kochen mit Alkohol in das Urethan, durch Alkalien in das Amin.

Die Cholsäure enthält drei Hydroxylgruppen, die sich aber nicht gleichartig verhalten. Eine Azetylierung läßt sich nur unter ganz bestimmten Bedingungen erzielen, auch ist die Triazetcholsäure noch nicht rein und in gut charakterisiertem Zustande erhalten worden.

Bei der Azetylierung stört die Neigung der Cholsäure zur Anhydridbildung, die man stets beobachtet, wenn man die Cholsäure mit Säuren behandelt. Es bilden sich die „Dyslysine", amorphe unlösliche Körper, die beim Kochen mit Alkalien wieder in

---

1) F. Hoppe-Seyler, Journ. f. prakt. Chem. **89**, 272. C. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 193 (1886). Hüfner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 1207. S. Bondi-E. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 503 (1906). F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 1968 (1887).

2) Th. Curtius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1389 (1906).

Cholalsäure übergehen. Sie entstehen auch im Darmkanal bei der Fäulnis und finden sich in den Exkrementen.

Gegen Reduktionsmittel ist die Cholsäure außerordentlich widerstandsfähig[1]).

Durch Oxydation entsteht aus der Cholsäure zunächst die Dehydrocholsäure.

Dehydrocholsäure $C_{24}H_{34}O_5$. Zur Darstellung[2]) löst man kristallisierte Cholsäure in Eisessig, so daß die Lösung 10—15 % von ihr enthält und läßt die Lösung bei Zimmertemperatur allmählich in eine Lösung von 10 % Chromsäure in Eisessig einfließen, wobei die Temperatur nicht über 45—50° steigen darf. Nach beendeter Oxydation (auf 1 Gew.-T. Cholsäure werden 0,9 T. Chromsäure verbraucht) gießt man in viel Wasser, worauf sich die Dehydrocholsäure in Nadeln ausscheidet.

Dehydrocholsäure kristallisiert aus 50%igem Alkohol in Nadeln vom Schmp. 222°, aus Azeton Schmp. 239°, aus Benzol Schmp. 236°, schmeckt rein bitter, dreht rechts, das Natriumsalz $[\alpha]_D + 27{,}64$, läßt sich leicht esterifizieren. Pettenkofers Reaktion negativ, Fluoreszenz positiv.

Bei der Oxydation der Cholsäure zur Dehydrocholsäure entstehen drei Karbonylgruppen: Die Dehydrocholsäure bildet, wenn man sie in Phenylmerkaptan löst und in die Lösung Salzsäure einleitet, ein Merkaptid[3]), das sich auf Zusatz von etwas Alkohol kristallinisch ausscheidet und erwärmt man dieses mit Phenylhydrazin so entsteht die Verbindung

$$C_{23}H_{33}\begin{matrix}(SC_6H_5)_2\\(N_2H\cdot C_6H_5)_2\\COOH\end{matrix}$$

In einer Lösung von Eisessig nimmt Dehydrocholsäure und ihr Äthylester Brom auf und bildet ein kristallisierendes Monobromid $C_{24}H_{33}O_5Br$[4]), aus dem schon durch schwache Alkalien das Brom wieder abgespalten wird. Die Monobromdehydrocholsäure läßt sich leicht weiter bromieren. Durch Phosphorpentachlorid entsteht aus Dehydrocholsäure Bichlorisodehydrocholal $C_{24}H_{32}O_3Cl_2$[5]).

Die Dehydrocholsäure gibt in alkalischer Lösung mit Diazobenzol eine stark rote Färbung und auf Zusatz von Salzsäure eine rote Fällung. Cholsäure und Biliansäure geben diese Reaktion nicht.

Die Dehydrocholsäure läßt sich weiter zu Biliansäure[6]) oxydieren. Man erhält letztere unmittelbar aus der Cholsäure durch Kaliumbichromat und Schwefelsäure oder durch Oxydation des Natrium-

---

[1]) Alfr. Ekbom, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 97 (1906).

[2]) O. Hammarsten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 75. Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 493 (1892).

[3]) F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 1968 (1887).

[4]) K. Landsteiner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 285 (1894).

[5]) Lassar-Cohn, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 803 (1892).

[6]) Clève, Bull. soc. chim. (2) **35**, 373 u. 429 (1881). Latschinoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 480 (1884). F. Mylius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **20**, 1981 (1887). G. Bulnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 296 (1898). Lassar-Cohn, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 683 (1899).

cholals mit Permanganat. Neben der Biliansäure entsteht Isobiliansäure. Die Trennung beider erfolgt durch das Barytsalz, indem das der Biliansäure in heißem Wasser leicht löslich ist.

Biliansäure $C_{24}H_{34}O_8$ kristallisiert wasserfrei aus schwachem Alkohol in blendend weißen, diamantglänzenden Kristallen, das einfach saure Baryumsalz in hexagonalen Täfelchen. $[\alpha]_D + 76^0$. Schmp. 269^0. Pettenkofers Reaktion negativ. Fluoreszenz positiv. Biliansäure ist eine dreibasische Säure, der kristallisierende Diäthyläther schmilzt bei 192^0, der neutrale Methyläther bei $126{,}5^0$.

Die Biliansäure enthält noch zwei Karbonylgruppen, welche mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin leicht unter Bildung von Isonitroso- und Phenylhydrazinverbindungen reagieren.

Die Oxydation der Cholsäure ist mit einer bemerkenswerten Änderung im Geschmack der entstehenden Verbindungen begleitet. Die Cholsäure schmeckt süß, die Dehydrocholsäure sehr bitter, ebenso die Azetcholsäure und die Anhydrosäuren, die sich durch Verlust von Wasser aus der Cholsäure bilden. Der süße Geschmack der Cholsäure ist also an die beiden Karbinolgruppen gebunden.

Die Biliansäure ist geschmacklos.

Ähnliche Umwandlungen wie die Cholsäure erleidet auch die Choleinsäure bei der Oxydation. Es entsteht aus ihr die Dehydrocholeinsäure und weiter die Cholansäure $C_{24}H_{36}O_7$ und die Isocholansäure [1]).

Aus diesen Tatsachen ergibt sich für die Konstitution der Cholalsäure bisher nur folgendes:

In der Cholsäure sind zwei primäre und eine sekundäre Hydroxylgruppe enthalten, von denen nach F. Mylius die beiden ersteren über die Aldehydgruppe zur Karboxylgruppe, die letztere zur Ketongruppe oxydiert wird. Bei der Oxydation der Dehydrocholsäure zur Biliansäure entstehe eine weitere Ketongruppe.

	COOH		COOH		COOH
$C_{20}H_{31}$	CH_2OH	$C_{20}H_{31}$	CHO	$C_{19}H_{31}$	COOH
	CH_2OH		CHO		COOH
	CHOH		CO		CO
					CO
	Cholsäure		Dehydrocholsäure		Biliansäure.

Weiter darf man annehmen [2]), daß der Karboxylgruppe keine sekundäre Karbinolgruppe benachbart ist.

F. Mylius nimmt an, daß die Cholsäure ein Körper der aliphatischen Reihe ist.

Gewisse Überlegungen machen es aber wahrscheinlicher, daß die Cholsäure ebenso wie das Cholesterin einen Komplex hydrierter Kerne enthält. Darauf weisen auch einige interessante, wenn auch noch unvollkommene chemische Beobachtungen hin [3]).

---

[1]) Cléve und P. Latschinoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 3039 (1885), **19**, 474 (1886).

[2]) Vgl. Th. Curtius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1389 (1906).

[3]) F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 166 (1905). Th. Panzer. Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 192 (1906).

Glykocholsäure $C_{26}H_{43}NO_6$ kristallisiert in feinen farblosen Nadeln oder Prismen, löst sich in etwa 300 Teilen kaltem und 120 Teilen siedendem Wasser, leichter in starkem Alkohol, sehr schwer in Äther. Ihre Stärke entspricht etwa der der Milchsäure[1]).

Die Salze der Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und in Alkohol löslich. Die wässerigen Lösungen haben, wie die der Cholsäure einen gleichzeitig bitteren und süßlichen Geschmack, bei Zusatz einer Mineralsäure scheidet sich die Glykocholsäure aus ihnen ölig ab. Die Salze der Schwermetalle sind unlöslich oder schwer löslich in Wasser. $[\alpha]_D + 29°$ in alkoholischer Lösung. Durch längeres Kochen in gesättigter, wässeriger Lösung verwandelt sich die Glykocholsäure in Paraglykocholsäure[2]).

Beim Kochen mit Säuren oder Alkalien zerfällt die Glykocholsäure in Cholsäure und Glykokoll.

$$\underset{\text{Glykocholsäure}}{C_{26}H_{43}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Cholsäure}}{C_{24}H_{40}O_5} + \underset{\text{Glykokoll.}}{C_2H_5O_2N}$$

Darstellung der Glykocholsäure. Die Glykocholsäure scheidet sich aus manchen Gallen von Rindern, vorausgesetzt, daß ihre Menge im Verhältnis zur Taurocholsäure nicht zu gering ist, kristallinisch aus, wenn man 100 ccm Galle mit Äther oder Benzol überschichtet und mit 4 ccm konzentrierter Salzsäure durchschüttelt[3]).

Meist dampft man aber die Galle zur Trockene und extrahiert mit Alkohol. Es lösen sich in ihm die gallensauren Salze, während „Schleim“ und anorganische Substanzen ungelöst bleiben. Verdunstet man den Alkohol und überschichtet den sirupösen Rückstand mit Äther, so verwandelt er sich allmählich in eine kristallinische Masse „Plattners kristallisierte Galle“. Man preßt diese nach einigen Tagen ab, löst in wenig Wasser und versetzt mit Salzsäure bis zur bleibenden Trübung. Die Masse wird nach einiger Zeit kristallinisch[4]). Sicherer ist es, wenn man den Alkoholextrakt, bezw. die kristallisierte Galle mit Bleizucker fällt, den Niederschlag abfiltriert, ihn mit Soda in das Natriumsalz umlegt, die Natriumsalze zur Trockene verdampft, mit Alkohol extrahiert und mit Tierkohle entfärbt. Aus dem Alkoholextrakt wird durch Zusatz einer Mineralsäure die Glykocholsäure abgeschieden. Sie wird durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser oder starkem Alkohol bei Zusatz von Äther kristallinisch erhalten. Der in Alkohol unlösliche Teil der Natriumsalze wird in Wasser gelöst und mit Chlorbaryum versetzt. Hierbei entsteht ein Niederschlag, dem sich durch Auskochen mit Wasser das Baryumsalz der Glykocholeinsäure entziehen läßt. Ungelöst bleiben Barytseifen[5]).

Synthetisch läßt sich Glykocholsäure darstellen aus dem Azid der Cholsäure und Glykokoll[6]).

$$C_{23}H_{39}O_3CON_3 + (NH_2)CH_2 \cdot CO_2H + 2NaOH = C_{23}H_{39}O_3CO \cdot NHCH_2COONa + NaN_3 + 2H_2O$$

---

[1]) S. Bondi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 8 (1907).

[2]) A. Strecker, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **55** (1848). F. Emich, Monatsh. f. Chem. **3** (1882).

[3]) Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **10**, 267. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 1207. J. Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 233 (1886). Fr. Emich, Centralbl. f. med. Wissensch. 1883, S. 54. An. Medwedew, Centralbl. f. Physiol. **14**, 289 (1900).

[4]) Gorup-Besanez, Jahresber. f. Tierchem. **1**, 224.

[5]) V. Wahlgren, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 556 (1902).

[6]) S. Bondi-E. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 499 (1906).

Glykocholeinsäure $C_{26}H_{43}O_5N$ kristallisiert in kürzeren, dicken Prismen, hat einen fast rein bitteren Geschmack mit sehr schwachem, süßen Nebengeschmack und unterscheidet sich durch größere Löslichkeit ihrer selbst und ihrer Salze, sowie durch ihren höheren Schmelzpunkt (175—176°) von der Glykocholsäure.

Taurocholsäure[1]) $C_{26}H_{45}O_7NS$ kristallisiert in schönen Prismen, deren Enden meistens durch zwei Flächen abgeschnitten sind. Sie ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, Benzol, Azeton; sie hat einen süßen, nur wenig bitteren, an Süßholzextrakt erinnernden Geschmack.

Die Darstellung kristallisierter Taurocholsäure gelingt auf 2 Wegen:

1. Man fällt aus der Galle oder deren Alkoholextrakt die Glykocholsäure mit Alaunlösung und Eisenchlorid, entfernt das Eisen durch Natriumkarbonat, neutralisiert mit Salzsäure und sättigt mit Chlornatrium. Hierdurch wird das Taurocholat ausgesalzen. Man wäscht den Niederschlag mit gesättigter Chlornatriumlösung.

Fällt das Taurocholat hierbei noch verunreinigt mit Glykokoll, so muß es gelöst und das Verfahren noch einmal wiederholt werden.

Dann löst man den Niederschlag in Wasser und fällt ihn noch einmal mit Chlornatrium. Man befreit ihn durch wiederholtes Eintrocknen und Auflösen in Alkohol von Kochsalz. Das Taurocholat krystallisiert aus der alkoholischen Lösung bei Zusatz von Äther[2]).

2. Man benutzt zum Abscheiden der Taurocholsäure ihre Eigenschaft mit Eiweiß Niederschläge zu geben[3]). Man verdünnt eine der Galle entsprechende Menge Blutserum mit der 4—5fachen Menge Wasser, löst die Globuline durch etwas Salzsäure und fügt die Galle hinzu. Beim weiteren Ansäuern bildet sich ein voluminöser Niederschlag, den man zur Entfernung der Glykocholsäure mit Wasser wäscht und durch Schütteln mit zweiprozentiger Salzsäure zerlegt. Man filtriert, sättigt mit Kochsalz, filtriert den geringen Eiweißniederschlag ab und schüttelt mit Äther. Nach kurzer Zeit kristallisiert die Taurocholsäure in schön ausgebildeten zentimeterlangen Kristallnadeln aus.

Aus dem Filtrat der Chlornatriumfällung (s. o.) wird Taurocholeinsäure durch Zusatz von Salzsäure zusammen mit Resten von Taurocholsäure gewonnen.

Synthetisch läßt sich Taurocholsäure ähnlich wie Glykocholsäure aus dem Azid der Cholsäure und Taurin gewinnen[4]).

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 127 (1904). St. Tengström, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 210 (1904).
[2]) Alf. Gullbring, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 448 (1905).
[3]) Ivar Bang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 148 (1906).
[4]) S. Bondi-E. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 499 (1906).

43. Kapitel.

Das Hämoglobin und seine Abkömmlinge. Hämoglobin. Oxyhämoglobin. Kohlenoxydhämoglobin. Stickoxydhämoglobin. Methämoglobin. Zyanhämoglobin. Sulfhämoglobin.

Zersetzungsprodukte des Hämoglobins. Hämochromogen. Hämatin. Hämatoporphyrin. Mesoporphyrin. Imid der Hämatinsäure. Hämopyrrol.

Das Hämoglobin und seine Abkömmlinge.

Das Blut aller Wirbeltiere mit Ausnahme des vom Amphioxus ist rot gefärbt. Es verdankt diese Farbe dem Hämoglobin und der Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff, die beide an den „roten Blutkörperchen" haften. Bei einigen Wirbellosen sind sie in der dem Blute entsprechenden Flüssigkeit gelöst.

Hämoglobin und Oxyhämoglobin sind wohl charakterisierte, gut kristallisierende chemische Körper, von denen das Oxyhämoglobin viel leichter darzustellen ist (s. u.) und deshalb auch das Ausgangsmaterial zur Untersuchung des Hämoglobins bildet.

Hämoglobin. Es wird durch Reduktion aus Oxyhämoglobin gewonnen[1]). Leitet man z. B. in einer Gaskammer, wie sie zu mikroskopischen Untersuchungen dient, über Oxyhämoglobinkristalle einen Wasserstoffstrom, so verwandeln sich diese allmählich in Hämoglobinkristalle.

Das Hämoglobin ist leicht löslich in Wasser, leichter als das Oxyhämoglobin. Es kristallisiert isomorph den entsprechenden Oxyhämoglobinkristallen (s. S. 620). Die Kristalle sind dunkelviolettrot, kleinere, dünne Kristalle erscheinen im durchfallenden Licht grünlich und zeigen schönen Pleochromismus. Bringt man genügend verdünnte Lösungen des Hämoglobins vor den Spektralapparat, so sieht man im Spektrum einen breiten Absorptionsstreifen zwischen D und E, der etwas über die D-Linie hinaus nach dem roten Ende hin verschoben ist (s. Tafel I u. II); außerdem ist noch ein Absorptionsstreifen im Violett vorhanden (weiteres über die Absorptionserscheinungen s. Formánek,

---

[1]) W. Kühne, Virch. Arch. **34**, 423 (1865). Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 382 (1880). M. Nencki, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 128 (1886). H. Frey, Jahresber. f. Tierchem. **25** (1895), 108. Inaug.-Diss. Würzburg 1894. Lit. s. auch Fr. N. Schulz, Kristallisation d. Eiweißstoffe. Jena 1901, S. 18.

Zeitschr. f. analyt. Chem. **40**, 505 (1901), Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896), L. Hermann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, 235 (1888).

Elementare Zusammensetzung des Hämoglobins.

	C	H	N	S	Fe	O
Pferd[1]	54,4—54,9	6,9—7,2	17,1—17,6	0,60—0,67	0,45—0,47	19,7—19,8
Hund[2]	53,8—54,6	7,2—7,3	16,2—16,4	0,39—0,63	0,33—0,42	20,9—21,4
Rind[3]	54,6	7,2	17,7	0,45	0,33—0,40	19,5
Schwein[2]	54,1 - 54,7	7,4	16,2—17,4	0,48—0,66	0,43—0,40	19,6 - 21,4
Meerschweinchen[4]	54,1	7,4	16,8	0,58	0,48	20,7
Eichhörnchen[4]	54,1	7,4	16,1	0,59	0,40	21,4
Thalassochelys corticata[5]	54,7	7,0	17,1	0,38	0,41	—

Die Zahlen zeigen bei näherer Betrachtung Unterschiede, die außerhalb der Analysenfehler liegen, so daß die Frage sehr wohl berechtigt erscheint, ob das Hämoglobin der verschiedenen Tiere vollkommen das gleiche ist. Bei Beurteilung der Zahlen ist aber zu berücksichtigen, daß das Oxyhämoglobin sich trotz seiner großen Kristallisationsfähigkeit nicht leicht völlig reinigen läßt. Besonders scheinen gewisse, vom Stroma der roten Blutkörperchen herrührende Stoffe den Kohlenstoff- und besonders den Stickstoffgehalt des Hämoglobins herabzudrücken (Hüfner). Beim Hämoglobin aus Säugetierblut ist es vielleicht Lezithin, beim Hämoglobin der kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel ist es Nukleinsäure, welche, wie ihr Phosphorgehalt zeigt, am Hämoglobin bezw. Oxyhämoglobin haftet.

Hämoglobin von Vogelblut.

	C	H	N	S	Fe	O	P
Gans[6]	54,26	7,10	16,21	0,54	0,43	20,69	0,335
Huhn[7]	52,47	7,19	16,45	0,86	0,33	22,50	0,197

[1]) F. Hoppe-Seyler u. A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 149 (1878). Fr. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 469 (1898). G. Hüfner ebenda **8**, 361 (1884). J. C. Otto, Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 240 (1883). Nencki, Arch. f. experim. Pathol. **20**, 332 (1885).

[2]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. **3**, 370. Berlin 1867. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 61 (1882). Jaquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 289 (1890).

[3]) G. Hüfner, Jahresber. f. Tierchem. **17** (1887), 114.

[4]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. III, S. 370 (1868).

[5]) F. Bardachzi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 465 (1906).

[6]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. **3**, 370. Berlin 1867. Y. Jnoko, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 57 (1893).

[7]) Jaquet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 295 (1890).

Auffallend sind in obiger Tabelle einige niedrige Eisenzahlen, die besonders ins Gewicht fallen, wenn man aus den Elementaranalysen das Molekulargewicht des Hämoglobins berechnen will [1]).

Als Beispiele für solche Berechnungen seien angeführt:

Hämoglobin von			
Pferd und Rind .	$C_{553}H_{852}O_{149}N_{150}S_3Fe$	Molekulargewicht	12100
Schwein	$C_{669}H_{1005}O_{179}N_{156}S_3Fe$	,,	13500
Hund	$C_{758}H_{1203}O_{218}N_{159}S_3Fe$	,,	16600

Das **Oxyhämoglobin** löst sich in Wasser mit blutroter Farbe, in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform ist es unlöslich. Die Kristallisation [2]) erfolgt bei manchen Blutarten sehr leicht. Es genügt, das Blut von Hunden, Meerschweinchen, Ratten, Eichhörnchen zur Zerstörung der Blutkörperchen mit Äther zu schütteln und im Kühlen stehen zu lassen, um die Abscheidung von kristallisiertem Oxyhämoglobin zu erzielen.

Zur Darstellung größerer Mengen von Oxyhämoglobin [3]) benutzt man Pferdeblut, das zur Verhinderung der Gerinnung mit 0,2—0,5 % neutralem oxalsaurem Natrium versetzt wurde. Man läßt die roten Blutkörperchen sich absetzen, hebt das Plasma möglichst bald ab und ersetzt es durch das mehrfache Volumen einer 1—2 %igen Kochsalzlösung. Die sich absetzenden roten Blutkörperchen befreit man durch Abheben und Zentrifugieren möglichst von der überstehenden Flüssigkeit. Den Brei der roten Blutkörperchen löst man in etwa dem 3fachen Volumen Wasser von 40—50°, zentrifugiert, kühlt auf 0° ab und versetzt 4 Teile Flüssigkeit mit 1 Teil ebenfalls auf 0° abgekühlten Alkohol. Die Mischung läßt man bei einer Temperatur von 0° stehen; wenn nötig, kühlt man auf — 10° ab. Man saugt den ausgeschiedenen Kristallbrei von Oxyhämoglobin ab, wäscht mit kaltem, verdünntem Alkohol und kristallisiert in gleicher Weise um.

Ein anderes Verfahren besteht darin, daß man den Blutkörperchenbrei gegen 30 bis 40 %igen Alkohol dialysieren läßt.

Die Kristalle aus dem Blute verschiedener Tiere zeigen verschiedene Kristallformen und verschiedene Löslichkeit. Das Oxyhämoglobin von Meerschweinchen und von Ratten kristallisiert in Tetraedern und Oktaedern, das des Eichhörnchens in sechsseitigen Tafeln, das des Hundes und Pferdes in langen, vierseitigen, rhombischen Prismen oder sechsseitigen Tafeln (hexagonal-holoedrische Form), das des Gänseblutes in rhombischen Tafeln (s. Figg. 34, 35, 36 u. 37, nach O. Funke, Atlas d. physiol. Chem., Leipzig 1858). Die Kristalle des Eichhörnchenblutes gehören dem hexagonalen System an, die des Taubenblutes gehören zur sphenoidischen (tetraedrischen) Hemiedrie des tetragonalen Systems, alle anderen zum rhombischen System [4]).

Die Kristalle sind doppeltbrechend und zeigen deutlichen Pleochromismus. Er ist jedoch schwächer als beim Hämoglobin. Sie enthalten Kristallwasser in wechselnder Menge. Seine genaue Bestimmung stößt, ebenso wie die der Löslichkeit, auf Schwierigkeiten.

---

[1]) Hüfner, Arch. f. Physiol. 1894 S. 176. Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** 358 (1884). R. Külz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 398 (1882).

[2]) A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **22**, 459 (1886). Walter Frieboes, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**, 434 (1903).

[3]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 149 (1878). Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 58 (1882) u. a.

[4]) A. Schwantke, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 486 (1900).

In den Unterschieden der Kristallform hat man weitere Beweise für die Verschiedenheit des Hämoglobins verschiedener Tiere gesucht, doch kaum mit Recht, da auch dieselben Hämoglobine sich in verschiedenen Formen kristallisieren lassen [1]).

Fig. 34. Oxyhämoglobin vom Menschen.

Fig. 35. Oxyhämoglobin vom Hamster.

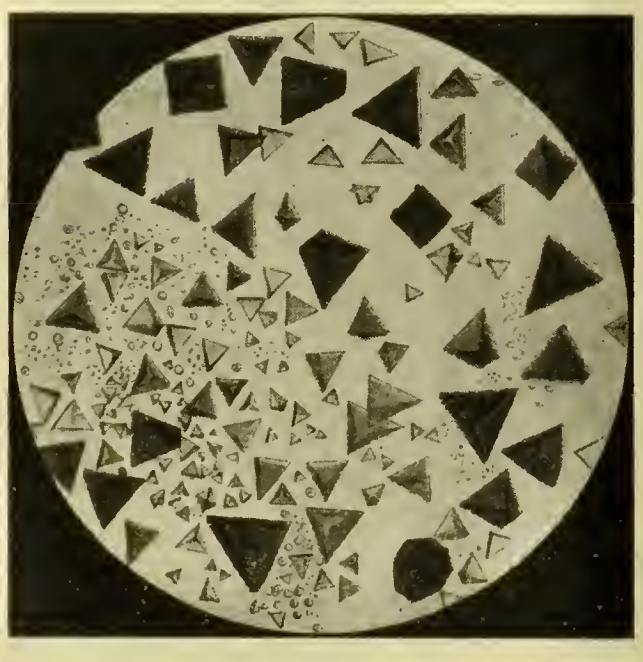


Fig. 36. Oxyhämoglobin vom Meerschweinchen.

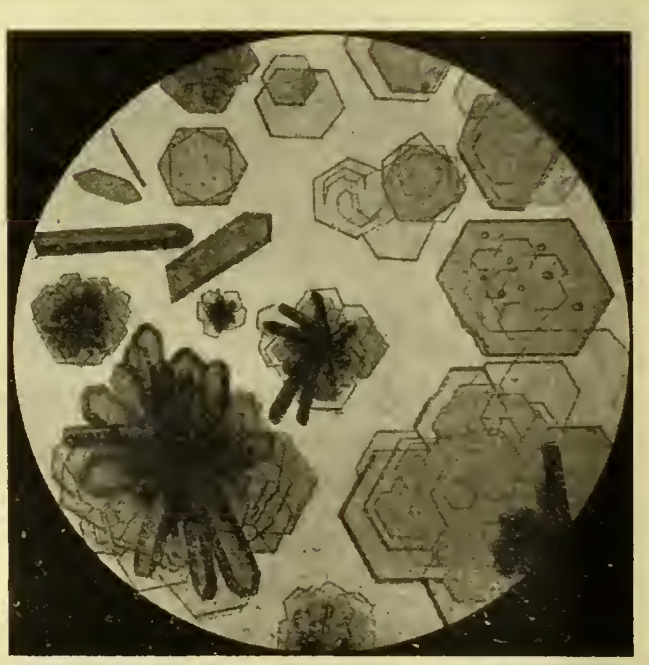


Fig. 37. Oxyhämoglobin vom Eichhörnchen.

Die Oxyhämoglobinkristalle verwandeln sich beim Stehen unter Alkohol allmählich in Pseudomorphosen (Parahämoglobin) [2]).

Die Lösungen des Blutfarbstoffs drehen rechts. Oxyhämoglobin $[\alpha]_C + 10{,}0^0$ [3]).

---

[1]) M. Uhlik, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **104**, 64 (1904). v. Stein. Virchows Archiv **162**, 477 (1900).

[2]) M. Nencki, u. N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. **20**, 332 (1886). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 392 (1885).

[3]) A. Gamgee u. A. Croft Hill, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 1 (1904).

Alle Oxyhämoglobine zeigen vor dem Spektroskop das gleiche Verhalten[1]): Konzentrierte Lösungen absorbieren das Licht vom violetten Ende her bis über die D-Linie hinaus. Man sieht also nur das rote Ende des Spektrums. Verdünnt man die Lösung, so erscheinen zwei Streifen im Gelb, zwischen D und E (vgl. Spektraltafel). Der eine, näher der D-Linie liegend, ist schmäler, dunkler und schärfer begrenzt als der andere, der bei E liegt. Der erstere verschwindet bei stärkerer Verdünnung früher als der letztere. Ein dritter Absorptionsstreifen liegt im Blau zwischen den Linien l und h. Das Hämoglobin absorbiert also das stärkste sichtbare und das stärkste aktinische Licht.

Das Oxyhämoglobin ist eine lockere, chemische Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff, und zwar bindet 1 g Hämoglobin 1,338 ccm Sauerstoff (berechnet für 0^0 und 760 mm Hg). Unter der Annahme, daß ein Molekül Hämoglobin ein Molekül Sauerstoff bindet, berechnet sich das Molekulargewicht des Hämoglobins zu 16 700. Diese Zahl entspricht einem Eisengehalt des Hämoglobins von 0,336 % (vgl. S. 618). Sie stimmt überein mit der Zahl, welche Hüfner aus dem von ihm unmittelbar bestimmten osmotischen Druck berechnete[2]).

Die Verbindung des Sauerstoffs mit dem Hämoglobin ist eine „lockere", d. h. sie ist nur beständig bei einer bestimmten niedrigen Temperatur bezw. einem bestimmten Sauerstoffdruck. Erwärmt man eine wässerige Oxyhämoglobinlösung oder erniedrigt man den Sauerstoffdruck über ihr, so erfolgt eine Dissoziation des Oxyhämoglobins. Die Dissoziationskonstante beträgt für eine Lösung von 11,8 g in 100 ccm und 35^0 2,44. Ihre Bedeutung zeigt die folgende Tabelle[3]) (vgl. die Kurve S. 625).

Sauerstoffdruck in mm Quecksilber	Prozent Sauerstoff abgespalten	Sauerstoffdruck in mm Hg	Prozent Sauerstoff abgespalten	Sauerstoffdruck in mm Hg	Prozent Sauerstoff abgespalten
5	63,9	55	14,3	110	7,6
10	47,6	60	13,2	120	7,0
15	37,7	65	12,3	130	6,5
20	31,2	70	11,5	140	6,1
25	26,7	75	10,8	150	5,7
30	23,3	80	10,2	160	5,4
35	20,5	85	9,7		
40	18,6	90	9,2		
45	16,8	95	8,7		
50	15,4	100	8,3		

Der Sauerstoffdruck kann in einer Oxyhämoglobinlösung in verschiedener Weise erniedrigt werden 1. auf physikalischem Wege:

[1]) F. Hoppe-Seyler, Centralbl. f. med. Wissensch. 1864, S. 261, 817, 834. Med.-chem. Unters. S. 169. Berlin 1867. Virchows Archiv **23**, 446 (1862). A. Gamgee, Zeitschr. f. Biol. **34**, 505 (1896). J. Formanek, Zeitschr. f. analyt. Chem. **40**, 505 (1901). E. Ziemke u. Franz Müller, Arch. f. Physiol. 1901. Supp. 177.

[2]) G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 317, 386 (1878). Arch. f. Physiol. 1894, S. 130. G. Hüfner und Gansser ebenda 1907, S. 209.

[3]) G. Hüfner, Arch. f. Physiol. 1890, S. 1. 1895, S. 221.

Man bringt die Oxyhämoglobinlösung unter die Glocke einer Luftpumpe und evakuiert oder leitet durch die Oxyhämoglobinlösung ein indifferentes Gas; 2. auf chemischem Wege: Man fügt zur Oxyhämoglobinlösung ein Reduktionsmittel, einen Stoff, der eine größere Verwandtschaft zum Sauerstoff besitzt als das Hämoglobin, dieses selbst aber nicht verändert, z. B. gelbes Schwefelammonium in nicht zu großer Menge oder eine Lösung von weinsaurem Eisenoxydul (Stokes Flüssigkeit). In der einen oder anderen Weise geht das Oxyhämoglobin leicht in Hämoglobin über. Die vorher hellrote Lösung wird dunkelkirschrot, in dünnen Schichten grünlich; statt der beiden Streifen des Oxyhämoglobins zeigt sie den einen des Hämoglobins.

Das Oxyhämoglobin hat den Charakter eines amphoteren Elektrolyten[1]). Es wirkt in entsprechender Weise auf Indikatoren. Sein Säurecharakter zeigt sich beim Durchleiten eines konstanten Stromes, es scheidet sich hierbei aus seinen Lösungen kristallinisch an der Anode aus. Es zerlegt kohlensaure Salze, bildet also salzartige Verbindungen mit Alkalien und scheint auch mit Eiweißstoffen und Lezithin lockere chemische Verbindungen zu bilden. Als Base bindet das Hämoglobin — auch das alkalifreie — Kohlensäure. Es bildet sich ein Azidhämoglobin.

Es ist dies zu beachten nicht nur bei der Darstellung von reinem Oxyhämoglobin, sondern auch bei der Beurteilung der Angaben über die verschiedene Löslichkeit des Oxyhämoglobins, verschiedene Kristallform und die Art der Bindung des Sauerstoffs im Oxyhämoglobin. Kohlensäure setzt bei niedrigem Sauerstoffdruck das Sauerstoffbindungsvermögen des Hämoglobins stark herab[2]). Alkali begünstigt die Bindung und führt zur Bildung von Methämoglobin.

Im Oxyhämoglobin ist der Säurecharakter stärker ausgebildet, als im Hämoglobin, noch stärker tritt er im Methämoglobin hervor.

Für die Bestimmung des Blutfarbstoffs gibt es verschiedene Methoden:

1. Bestimmung des Blutfarbstoffs durch Bestimmung des Eisens. Sie erfordert stets verhältnismäßig große Mengen Blut, gibt richtige Werte nur in der Voraussetzung, daß der Eisengehalt des betreffenden Blutfarbstoffes genau bekannt ist und daß das Eisen nur in Blutfarbstoff und nicht auch in anderen Bestandteilen des Blutes enthalten ist. Sie ist nicht ganz leicht auszuführen und auf die Untersuchung anderer Massen als das Blut nicht anwendbar.

2. Kolorimetrische Bestimmung des Blutfarbstoffs. Hierfür sind verschiedene Methoden angegeben:

a) Hoppe-Seylers kolorimetrische Doppelpipette[3]).
b) Fleischl-Mieschers Hämometer[4]).

---

[1]) W. Kühne, Virchows Archiv **34**, 434 (1865). W. Preyer, Centralbl. f. med. Wissensch. 1867, S. 273. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 395 (1868).

[2]) Chr. Bohr, Centralbl. f. Physiol. **4**, 253 (1890). Skand. Arch. **16**, 402 (1904). Severin-Jolin, Arch. f. Physiol. 1889, S. 265.

[3]) F. Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handb. d. chem. Analyse.

[4]) E. Veillon, Arch. f. experim. Pathol. **39**, 385 (1897). H. Aron-Franz Müller, Arch. f. Physiol. Suppl. 1906.

3. Spektrophotometrische Bestimmung des Blutfarbstoffs nach Vierordt-Hüfner. Sie beruht auf der Bestimmung der Lichtschwächung, welche Licht beim Durchgang durch eine gefärbte Lösung erfährt. Die Lichtschwächung ist proportional der Konzentration der gefärbten Lösung und der Dicke der durchlaufenen Schicht. Der Grad der Lichtschwächung wird angegeben durch den Extinktionskoeffizienten. Das Verhältnis zwischen Extinktionskoeffizienten und Konzentration, das Absorptionsverhältnis, ist für einen bestimmten, gefärbten Stoff unveränderlich. Der Extinktionskoeffizient wird für Licht von bestimmter Wellenlänge in einem entsprechend eingerichteten Spektralapparate ermittelt.

Ist einmal das Absorptionsverhältnis für einen bestimmten Stoff ermittelt, so kann man mit seiner Hilfe den Gehalt des gefärbten Stoffes in einer beliebigen Lösung feststellen. Ja man kann mit dieser Methode sogar den Gehalt zweier verschiedener Stoffe in einer Lösung bestimmen, wenn für jeden der beiden Stoffe das Absorptionsverhältnis in zwei verschiedenen Spektralgegenden bekannt ist und man den Extinktionskoeffizienten der zu untersuchenden Flüssigkeit in denselben beiden Gegenden bestimmt [1]).

Absorptionsverhältnisse.

		Oxyhämoglobin	Hämoglobin
Wellenlänge	554—565 $\mu\mu$	Ao 0,001312	Ar 0,001354
„	531—542 $\mu\mu$	A_1o 0,002070	A_1r 0,001778

Für die Untersuchung des Blutes besteht der Wert dieser Methode nicht nur in ihrer Genauigkeit, sondern auch darin, daß sie zu ihrer Ausführung nur geringe Mengen Blut erfordert. Für die Chemie des Blutfarbstoffs war sie nicht nur ein wichtiges Hilfsmittel bei dem Studium der Dissoziation des Oxyhämoglobins und anderer Fragen, es ergab sich auch die Tatsache, daß das Absorptionsverhältnis für das Oxyhämoglobin verschiedener Tiere das gleiche ist. Es spricht dies dafür, daß zum mindesten der die Farbe bedingende Atomkomplex des Hämoglobinmoleküls in den Hämoglobinen verschiedener Tiere der gleiche ist.

In ähnlicher Weise wie mit dem Sauerstoff verbindet sich das Hämoglobin mit dem Kohlenoxyd und Stickoxyd, anscheinend auch mit Schwefelwasserstoff, Zyanwasserstoff u. a.

Das **Kohlenoxydhämoglobin** ist eine Verbindung von 1 Mol. Hämoglobin mit 1 Mol. Kohlenoxyd [2]). Sie entsteht, wenn man Oxyhämoglobin mit einer Kohlenoxydatmosphäre in Berührung bringt, eine Lösung von Oxyhämoglobin mit Kohlenoxyd schüttelt oder Kohlenoxyd in diese einleitet. Das Kohlenoxyd verdrängt also den Sauerstoff aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin, es hat eine größere Verwandtschaft zu ihm als der Sauerstoff.

---

[1]) G. Hüfner, Arch. f. Physiol. 1900, S. 39. C. v. Noorden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 9 (1880). Sczelkow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**, 373 (1887). Fr. Krüger, Zeitschr. f. Biol. **24** [N. F. 6], 47 (1888).

[2]) R. Külz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 385 (1882).

Bei der Bildung von Kohlenoxydhämoglobin aus dem Oxyhämoglobin verändert sich der Farbton der Lösung, besonders in entsprechend dünnen Schichten. Gießt man eine dünne Kohlenoxydhämoglobinlösung auf einen weißen Porzellanteller, so erscheint sie blaurot, eine gleich konzentrierte Oxyhämoglobinlösung mehr braunrot. Die Kohlenoxydhämoglobinlösung absorbiert gelb stärker als Oxyhämoglobin. Bei der spektroskopischen Untersuchung zeigt sie zwei Absorptionsstreifen, die dem der Oxyhämoglobinlösung sehr ähnlich sind (s. Tafel I u. II).

Absorptionsverhältnisse des Kohlenoxydhämoglobins:

$$Ac\ 0{,}001383 \qquad A_1c\ 0{,}001263$$

Kristallisiertes Kohlenoxydhämoglobin erhält man zuweilen schon beim Einleiten von Kohlenoxyd in eine entsprechend konzentrierte Oxyhämoglobinlösung (das Kohlenoxydhämoglobin ist also schwerer löslich als das Oxyhämoglobin), im übrigen aber ebenso wie die Oxyhämoglobine durch Zusatz von etwa $^1/_4$ Vol. Alkohol zu der abgekühlten Kohlenoxydhämoglobinlösung.

Die Kristalle sind denen des Oxyhämoglobins isomorph und zeigen sehr schönen Pleochromismus. Die Lösungen drehen rechts $[\alpha]_C = +10{,}8$, also annähernd ebenso stark wie die des Oxyhämoglobins.

Die Tatsache, daß Oxyhämoglobin von Kohlenoxydgas zersetzt wird und in Kohlenoxydhämoglobin übergeht, zeigt, daß Kohlenoxyd eine größere Verwandtschaft zum Hämoglobin hat als der Sauerstoff. Die nähere Untersuchung[1]) ergibt, daß unter nahezu gleichen Bedingungen die Dissoziationskonstante des Kohlenoxydhämoglobins etwa 33 mal kleiner als diejenige des Oxyhämoglobins ist. Sie beträgt für eine Lösung, die 11 g in 100 ccm enthält, bei einer Temperatur von $32{,}7^0$, $K = 0{,}074$. Die Abhängigkeit der Dissoziation vom Kohlenoxyddruck zeigt die folgende Tabelle.

CO-Druck	Dissoziierte Prozente CO-Hämoglobin
0,5 mm Hg.	12,9
1,0	6,9
2,5	2,9
5,0	1,4
10,0	0,7
15,0	0,5
20,0	0,4
25,0	0,3
30,0	0,2
50,0	0,15
100,0	0,07

[1]) G. Hüfner, Arch. f. Physiol. 1895, S. 221.

Den Unterschied zwischen Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin demonstriert die Kurve.

In diesem Verhalten des Kohlenoxydhämoglobins liegt die Erklärung für das Zustandekommen der Kohlenoxydvergiftung. Wenn ein Mensch in einer Atmosphäre atmet, welche Kohlenoxyd enthält, so wird allmählich mehr und mehr vom Hämoglobin durch Bildung von Kohlenoxydhämoglobin für die Zwecke der Atmung ausgeschaltet. Der Tod tritt bei Kaninchen in Urethannarkose ein, wenn 20—50 % des Hämoglobins sich mit Kohlenoxyd verbunden haben[1]). Bevor dieser Punkt erreicht ist, ist eine Rettung noch möglich, wenn man das Tier in eine sauerstoffhaltige, kohlenoxydfreie Atmosphäre hineinbringt. Dann verdrängt der Sauerstoff durch Massenwirkung das Kohlenoxyd aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin.

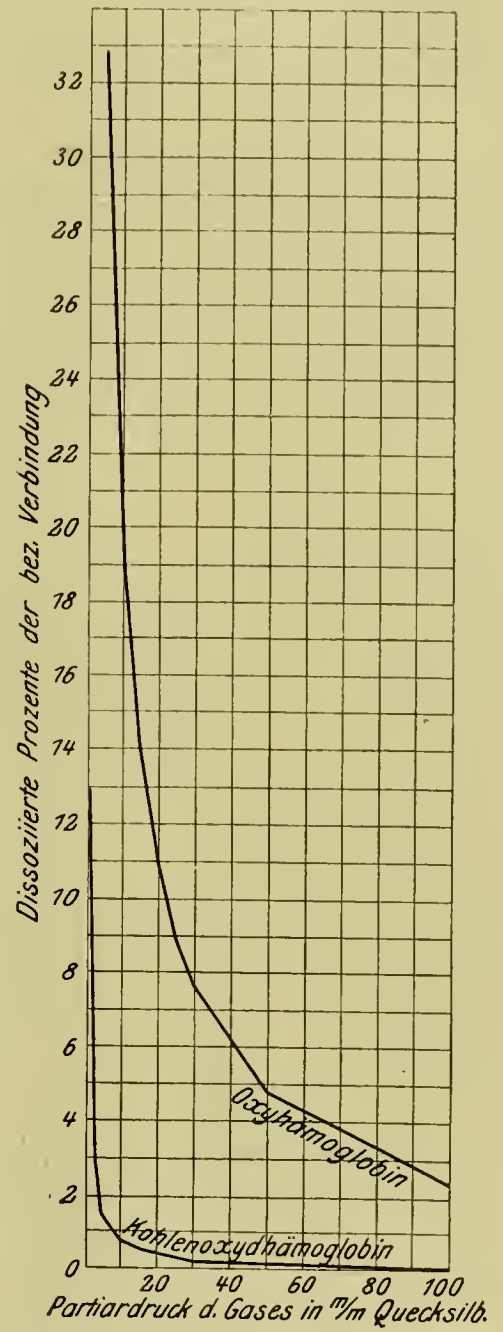


Fig. 38. Dissoziationskurve von Oxy- und Kohlenoxydhämoglobin.

Zum Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins dient die Farbe des Kohlenoxydhämoglobins in Verbindung mit seiner schwierigen Dissoziation und das spektroskopische Verhalten: Kohlenoxydhämoglobin wird nicht wie das Oxyhämoglobin im Blute nach dem Tode zu Hämoglobin reduziert. Die „Leichenflecke“ sind hellrot, ebenso das dem Herzen entnommene Blut. Schließt man es in eine Glasröhre ein, so hält es sich in dieser mit roter Farbe beliebig lange Zeit. Hellrotes Oxyhämoglobin wird durch Fäulnis unter Bildung von Hämoglobin sehr bald dunkel. Auch Schwefelwasserstoff und Stokessches Reagens reduzieren das Kohlenoxydhämoglobin nicht oder doch schwerer als das Oxyhämoglobin.

Beim Zusatz von Natronlauge verfärbt sich eine Oxyhämoglobinlösung, es entsteht Hämochromogen und aus diesem durch Sauerstoffaufnahme Hämatin; eine Kohlenoxydhämoglobinlösung behält ihre karmoisinrote Farbe, indem sich CO-Hämochromogen bildet (Probe von Hoppe-Seyler)[2]).

Die Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins erfolgt spektrophotometrisch und ist auch bei Gegenwart von Oxyhämoglobin mit Genauigkeit ausführbar.

---

[1]) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. **29**, 125 (1891).

[2]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 125 (1877). Centralbl. f. med. Wissensch. 1865, S. 52. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 114 (1882), **27** 319 (1899). K. Katayama, Virchows Archiv **114**, 53 (1888).

Stickoxydhämoglobin, eine Verbindung von 1 Mol. NO und 1 Mol. Hämoglobin kristallisiert isomorph dem Oxyhämoglobin. Im Spektrum zeigt es zwei, dem Oxyhämoglobin sehr ähnliche Streifen, im Violett ist sein Spektrum dasselbe wie das des Kohlenoxydhämoglobins. Seine Dissoziationskonstante ist noch kleiner als die des Kohlenoxydhämoglobins. Das Kohlenoxyd läßt sich also durch Stickoxyd aus seinen Lösungen verdrängen[1]).

Methämoglobin. Das Methämoglobin entsteht aus dem Oxyhämoglobin durch gewisse Oxydationsmittel, Ferrizyankalium, Nitrite, auch Amylnitrit, chlorsaures Kalium, aber auch durch Pyrogallussäure, sowie in den ersten Stadien der Fäulnis[2]). Diese Substanzen scheinen als Katalysatoren in der Weise zu wirken, daß sie dem Oxyhämoglobin den Sauerstoff entziehen, ihn aber alsbald in aktiver Form auf das Hämoglobinmolekül wieder übertragen[3]).

Das Methämoglobin hat dieselbe Zusammensetzung wie das Oxyhämoglobin und enthält auf 1 Mol. Hämoglobin ebenso wie das Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff. Diese Verbindung dissoziiert sich aber nicht bei Verminderung des Sauerstoffdruckes, sie ist auch im Vakuum beständig, kann also auch nicht durch Kohlenoxyd zerlegt werden. Sie kristallisiert in braunen Nadeln; sie ist in Wasser schwerer löslich als Oxyhämoglobin. Das Spektrum der neutralen Lösungen des Methämoglobins zeigt vier deutlich abgegrenzte Absorptionsbänder, von denen das stärkste im Rot, ein weniger starkes zwischen den Linien b und F gelegen ist. Die anderen zwei Bänder sind nur schattenartig angedeutet und zwar ist das an der D-Linie gelegene das schwächste (s. Spektraltafel).

Das Spektrum des alkalischen Methämoglobins zeigt zwei Streifen. Ein Streifen liegt an der D-Linie; er besteht aus einem scharf abgegrenzten Teil, welcher in seiner Lage dem ersten Oxyhämoglobinstreifen ziemlich genau entspricht, sich von ihm aber dadurch ganz charakteristisch unterscheidet, daß sich ihm ein Schatten über D hinaus vorlagert, dessen Intensität nach dem Rot hin zunimmt (s. Spektraltafel)[4]).

Die Absorptionsverhältnisse des Methämoglobins, an der gleichen Stelle gemessen, sind kleiner als die des Oxyhämoglobins und für das Methämoglobin ebenso charakteristisch, wie die des Oxyhämoglobins und Hämoglobins für diese[5]).

Absorptionsverhältnisse des Methämoglobins.

Pferd	554—565 μ	Am	0,002052	Schwein	Am 0,002103
	531,5—542,5 μ	A_1m	0,001729		A_1m 0,001779

Kommen Stoffe, wie chlorsaures Kalium, Pyrogallussäure u. a. m. in die Blutbahn, so wirken sie als „Blutgifte“. Der Blutfarbstoff

1) J. Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 81 (1882).
2) Trasaburo Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 405 (1890).
3) Vgl. R. v. Zeynek-G. Hüfner, Arch. f. Physiol. 1899 S. 460 u. 491.
4) Axel Jäderholm, Zeitschr. f. Biolog. **16**, 1 (1880), **20**, 418 (1884). H. Bertin-Sans, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences **106**, 1243.
5) R. v. Zeynek, Arch. f. Physiol. 1899, S. 464.

trennt sich vom Stroma der roten Blutkörperchen und wird schon in den Blutgefäßen in Methämoglobin verwandelt. Zusammen mit nicht umgewandeltem Oxyhämoglobin kann dieses durch die Nieren ausgeschieden werden. Auch bei gewissen Erkrankungen, bei denen Blutfarbstoff in den Gefäßen frei wird und in den Harn übertritt, enthält dieser neben Oxyhämoglobin auch Methämoglobin[1]). Kleinere Mengen von Methämoglobin sind anscheinend schon im Blut des Gesunden enthalten[2]).

Das Methämoglobin läßt sich, besonders in schwach alkalischer Lösung, leicht wieder zu Hämoglobin reduzieren. Versetzt man eine Methämoglobinlösung mit Schwefelammonium oder Stokesscher Lösung und schüttelt sie mit Luft, so sieht man im Spektrum die Streifen des Methämoglobins verschwinden und die des Oxyhämoglobins wieder auftreten[3]). Ähnlich scheint im lebenden Blut, wenn sich kleine Mengen von Methämoglobin bilden, eine Reduktion von ihm unter Rückbildung von Hämoglobin zu erfolgen.

Auch durch Stickoxyd läßt sich der Sauerstoff des Methämoglobins verdrängen. Während aber beim Oxyhämoglobin an Stelle eines Moleküls Sauerstoff 1 Mol. Stickoxyd tritt, verschwinden beim Einleiten von Stickoxyd in eine Methämoglobinlösung auf 1 Molekül Sauerstoff bemerkenswerterweise 2 Molekül Stickoxyd[4]).

Zyanhämoglobin[5]) (Zyanmethämoglobin) enthält auf 1 Mol. Hämoglobin 1 Molekül Blausäure (0,158 % Zyan). Es entsteht nicht durch unmittelbare Vereinigung von Hämoglobin und Blausäure, selbst nicht beim Erwärmen auf 40° C. Es entsteht durch Einwirkung von Blausäure und ihren Salzen auf Methämoglobin, es bildet sich, in schwach alkalischer Lösung aus Oxyhämoglobin und Blausäure allmählich, besonders in der Wärme, ferner aus ferrizyankaliumhaltigem Methämoglobin unter dem Einfluß des Lichtes (Photomethämoglobin).

Die Blausäure ist auffallend fest gebunden und wird im Vakuum selbst bei 40° C nicht abgegeben. Erst beim Kochen mit Quecksilberoxyd läßt sie sich vollkommen loslösen. Durch Schwefelammonium läßt sich Zyanhämoglobin zu Hämoglobin reduzieren.

Das Zyanhämoglobin kristallisiert aus nicht erkennbaren Gründen ähnlich wie Methämoglobin bald in langen Prismen, deren einem Ende häufig eine stumpfe Pyramide aufgesetzt ist, bald in Rhomben. Es ist leichter löslich als Methämoglobin.

Die Lösungen des Zyanhämoglobins sind ähnlich hellrot wie die des Oxyhämoglobins, sie unterscheiden sich von denen des letzteren durch einen Schimmer ins Gelbliche. Das Spektrum des Zyanhämoglobins besitzt ein breites Band, welches den Zwischen-

---

1) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 1 (1881). P. Dittrich, Arch. f. experim. Pathol. **29**, 247 (1891).

2) H. Aaron-Franz Müller, Arch. f. Physiol. 1906, Suppl. S. 110.

3) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 150 (1878).

4) G. Hüfner-B. Reinhold, Arch. f. Physiol. 1904, S. 391.

5) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem.-Unters. **2**, 204. Berlin 1867. W. Preyer, Centralbl. f. med. Wissensch. 1867, S. 259. R. Kobert, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 603 (1900). R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 426 (1901).

raum zwischen D und b fast vollkommen ausfüllt. Die Verdunkelung im Blau beginnt in der Gegend der F-Linie. Alkalizusatz beeinflußt das Spektrum nicht.

Absorptionsverhältnisse des Zyanhämoglobins.

Acy 0,001829 A_1cy 0,001516.

Sulfhämoglobin[1]) entsteht beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine Hämoglobin- oder Kohlenoxydhämoglobinlösung. Die Lösung ist dunkelrot und zeigt einen Absorptionsstreifen in Orange zwischen C und D näher an C. Es bildet sich nicht, wenn in die Hämoglobinlösung vorher Kohlensäure eingeleitet oder wenn sie mit einem Überschuß von Alkali versetzt worden war. Sowohl durch Sauerstoff wie durch Säuren erfährt es tiefgreifende Zersetzungen.

Zersetzungsprodukte des Hämoglobins.

Es gibt in der organischen Chemie kein Beispiel, in welchem von einem Körper Gase in ähnlicher Weise chemisch gebunden werden wie Sauerstoff, Kohlenoxyd, Stickoxyd und Blausäure vom Hämoglobin. Wir können uns von der Art dieser Bindung in den Hämoglobinverbindungen keine Vorstellung machen und auch den Unterschied zwischen den Hämoglobin- und Methämoglobinverbindungen nicht in genügender Weise erklären[2]).

Man hat die Vermutung ausgesprochen, daß dieses Verhalten des Hämoglobins bedingt ist durch seinen Eisengehalt. Beweisen läßt sich bisher nur, daß auch das eisenhaltige Spaltungsprodukt des Hämoglobins, das Hämochromogen, die Fähigkeit sich mit Sauerstoff, Kohlenoxyd u. a. zu verbinden besitzt.

Hämochromogen $C_{64}H_{61}O_7N_8Fe_2$. Das Hämoglobin ist eine gepaarte Verbindung des rot gefärbten Hämochromogens mit einem farblosen Eiweißkörper, dem Globin. Diese Verbindung wird schon durch verdünnte Säuren, selbst Essigsäure, in Zimmertemperatur gelöst[3]). Setzt man zu einer Lösung von kristallisiertem Oxyhämoglobin eine sehr geringe Menge stark verdünnter Salzsäure, so entsteht eine flockige braune Fällung, die sich im geringsten Überschuß von Säuren sofort leicht löst. Die Lösung erscheint dann nicht mehr rot, sondern braun. Dieser gefärbte Körper ist ein Oxydationsprodukt des Hämochromogens, das Hämatin, das aus jenem durch Aufnahme von Sauerstoff entstanden ist. Fügt man nun zu der braunen Lösung etwa 1/5 Vol. Alkohol und schüttelt mit Äther, so geht in diesen der gefärbte Körper vollständig hinein, während die wässerig-alkoholische, völlig klare Lösung den farblosen Eiweißkörper enthält. Dieser läßt sich aus der salzsauren Lösung durch Ammoniak ausfällen. Seine Eigenschaften sollen später besprochen werden (S. 654 ff.).

---

1) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 558 (1899).
2) Vgl. R. v. Zeynek, Arch. f. Physiol. 1899, 460.
3) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. **4**, 540. Berlin 1871.

Die Mengen von Hämochromogen und Globin, die aus dem Hämoglobin entstehen, werden verschieden angegeben: 4,2 Hämochromogen und 86,5% Eiweiß[1]) bezw. 4,47% Hämochromogen und 94,09% Globin[2]).

Nimmt man die zweite Angabe als richtig an, so können neben Hämochromogen und Globin noch andere Spaltungsprodukte in einer Menge von nur 1,44% entstehen.

Was nun die Art der Bindung von Hämochromogen und Globin betrifft, so werden wir bald sehen, daß das Hämochromogen den Charakter einer Säure hat, das Globin aber zu den basischen Proteinstoffen gehört. Man wird deswegen wohl in erster Linie an eine salzartige Bindung beider im Hämoglobinmolekül zu denken haben, wobei die Stoffe des „Defizits" an dem einen oder anderen Parling haften, vorausgesetzt, daß sie überhaupt wesentliche Bestandteile des Hämoglobinmoleküls bilden und nicht Verunreinigungen sind oder erst bei der Spaltung aus Hämochromogen oder Globin entstanden.

Bei der beschriebenen Spaltung des Hämoglobins erhält man, wie erwähnt, nicht Hämochromogen, sondern Hämatin, ein Oxydationsprodukt des Hämochromogens, das immer entsteht, wenn die Spaltung des Hämoglobins, sei es nun durch Säuren oder Alkalien, bei Zutritt des Luftsauerstoffes erfolgt. Bei dieser Spaltung werden von 100 g Hämoglobin 1,014 g Sauerstoff aufgenommen[3]). Will man das Hämochromogen selbst gewinnen, so muß man die Spaltung bei Abwesenheit von Sauerstoff vornehmen oder man reduziert Hämatin unter Verhinderung von Sauerstoffzutritt. Als Reduktionsmittel können Schwefelammonium oder Stokessche Lösung dienen[4]). Als besonders geeignet hat sich aber für die Darstellung von Hämochromogen[5]) Hydrazin erwiesen. Hämatin, das aus der alkalischen Lösung von Hämin (s. u.) durch Fällen mit verdünnter Schwefelsäure gewonnen wird, wird in ammoniakhaltigem Alkohol gelöst und in einem geeigneten Apparat unter Vermeidung von Luftzutritt mit einem kleinen Überschuß von Hydrazinhydrat versetzt. Aus der Lösung wird das Hämochromogen durch Alkohol-Äther als ziegelrotes Pulver gefällt. Seine Zusammensetzung entspricht dem Ammoniaksalz $C_{64}H_{64}N_8Fe_2O_7 \cdot 2NH_3$.

Das Hämochromogen ist in Wasser, Alkohol, Äther unlöslich, leicht löslich in Alkalien und durch Säuren wieder fällbar, hat also den Charakter einer Säure.

Die Lösung des Hämochromogens ist hellziegelrot. Ihr Spektrum zeigt zwei Streifen. Der eine liegt zwischen D und E, er ist der bei weitem stärkere und tritt schon in ganz verdünnten Lösungen deutlich hervor, während der zweite breiter, oft schattenhaft und, wenn stärker, immer noch schwächer als der erste erscheint. Er

---

1) Fr. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898).
2) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 343 (1898).
3) M. Lebensbaum, Monatsh. f. Chem. **8**, 165 (1887).
4) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 477 (1889).
5) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 492 (1898), **30**, 126 (1900).

schließt die E-Linie ein. Die absolute Verdunklung in Blau beginnt kurz hinter der b-Linie (s. Spektraltafel).

Das Hämochromogen enthält diejenige Atomgruppe des Hämoglobins, an welche sich Sauerstoff und Kohlenoxyd anlagern[1]). Es verbindet sich nach seiner Abspaltung aus dem Hämoglobin mit Kohlenoxyd zu einer hellroten Verbindung, welche das spektrale Verhalten des Kohlenoxydhämoglobins zeigt und wie das Hämoglobin auf 1 Atom Eisen 1 Molekül CO enthält. Dieses Kohlenoxydhämochromogen entsteht auch aus dem Kohlenoxydhämoglobin durch Spaltung mit verdünnten Säuren sowie durch Natronlauge bei Luftabschluß. In letzterem Falle scheint es sich kristallinisch, vermutlich als Natriumverbindung abzuscheiden.

Auch mit dem Zyankalium und anscheinend auch mit Stickoxyd[2]) verbindet sich Hämochromogen. Das Zyanhämochromogen gibt ein Spektrum, das eine gewisse Ähnlichkeit mit dem des Hämochromogens hat, aber von diesem sicher verschieden ist.

Hämatin $C_{32}H_{32}O_4N_4Fe$ entsteht, wie bereits erwähnt, aus dem Hämochromogen durch Aufnahme von Sauerstoff. Die Methoden zu seiner Darstellung haben sich entwickelt im Anschluß an die Teichmannsche Häminprobe, die zum forensischen Nachweis von Blutflecken dient: Man bringt auf einen Objektträger eine Spur des Blutes, verreibt es mit einem Tropfen Eisessig, fügt ein kleines Körnchen Kochsalz hinzu, bedeckt mit dem Deckgläschen und erwärmt über einer kleinen Flamme, bis sich Blasen entwickeln. Man läßt etwas abkühlen und mit Hilfe eines Glasstabes von der Seite des Deckgläschens wieder einige Tropfen Eisessig zufließen. Man erwärmt wieder; dann läßt man erkalten. Betrachtet man das Präparat nun mit dem Mikroskop, so sieht man an der Stelle des Blutfleckes zahlreiche kleinere oder größere braunschwarze rhombische Kristalle (Fig. 39); bei der Betrachtung im polarisierten Licht erscheinen sie je nach ihrer Lage zur optischen Achse teils hell, teils dunkel[3]). In entsprechender Weise kann man auch Jod- und Bromhämin darstellen[4]).

Fig. 39. Teichmanns Häminkristalle.

Die „Häminkristalle“ sind chlorhaltig, sie haben die Zusammensetzung $C_{34}H_{33}O_4N_4FeCl$[5]). In Alkali lösen sie sich leicht auf und bei Zusatz einer Säure fällt chlorfreies Hämatin.

---

1) Fritz Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 173 (1905).
2) G. Linossier, Jahresber. f. Tierchem. **17** (1887), 121. E. Ziemke u. F. Müller, Arch. f. Physiol. 1901, Suppl. 182.
3) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. 1868, S. 379, 1870, S. 523.
4) Vgl. Karfunkel, Deutsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 36.
5) M. Nencki und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 384 (1900).

Bei dieser Häminprobe bewirkt man also die Spaltung des Hämoglobins durch Essigsäure. Das Hämochromogen geht durch Aufnahme von Sauerstoff in Hämatin über, dieses bildet bei Gegenwart von Chlornatrium unter dem Einfluß der starken Essigsäure das chlorhaltige Azethämin, das sich im Eisessig löst und beim Erkalten ausscheidet.

Um größere Mengen „Hämin“ zu erhalten, hat man Blut, den Brei von roten Blutkörperchen oder Oxyhämoglobinkristalle mit salzsäurehaltigem Amylalkohol oder mit eisessig-, oxalsäure- oder schwefelsäurehaltigem Äthylalkohol erhitzt. Die Eiweißkörper koagulieren hierbei, das sich bildende Hämin löst sich in dem warmen Alkohol und scheidet sich beim Erkalten kristallinisch ab.

Darstellung von Azet-Hämin nach M. Nencki-S. Zaleski[1]). Ein Liter Eisessig wird mit gepulvertem Kochsalz bei Zimmertemperatur gesättigt und im Wasserbade auf 90—95° erwärmt. Dann läßt man in den Eisessig 200 ccm frisches, defibriniertes, durch Mousseline filtriertes Blut einfließen und erwärmt unter Rühren 10 Min. auf dem Wasserbade. Wenn die Temperatur auf 85—90° gestiegen ist, filtriert man durch Mousseline. Das Hämin scheidet sich in rotvioletten, glitzernden Kristallen ab. Nach 24 Stunden wird die Essigsäure abgegossen und der Bodensatz mit Wasser, später mit 60—70%igem Alkohol unter Dekantation gewaschen. Ausbeute 5,5 g Rohazethämin aus 1 Liter Blut. Es läßt sich umkristallisieren, indem man es in ammoniakhaltigem Alkohol oder chininhaltigem Chloroform löst und die Lösung in salzgesättigten Eisessig einträgt.

Darstellung von Hämin nach K. A. H. Mörner[2]). 1 l Blut wird mit 3 l Wasser gemischt und nach Zusatz von 10 ccm 1%iger Schwefelsäure bis zum lebhaften Aufwallen erhitzt (oder man mischt den Brei der roten Blutkörperchen vom Pferde mit der 3fachen Menge Wasser, fügt auf 1 l des Gemisches 15 bis 40 ccm einer etwa $^1/_5$ Normalschwefelsäure hinzu und koaguliert im kochenden Wasserbade). Das Koagulum wird koliert, ausgewaschen und stark gepreßt. Dann wird mit etwa $^1/_2$ l 90%igem Alkohol angerieben und wieder scharf abgepreßt. Hierauf wird der Blutkuchen mit 1750 ccm 90%igem Alkohol, dem ein erkaltetes Gemisch von 17,5 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 17,5 ccm 90%igen Alkohol zugesetzt ist, verrieben und bei Zimmertemperatur 1 Stunde digeriert. Dann wird koliert, der Rest ausgepreßt, die erhaltene, dunkelgefärbte Lösung filtriert, das Filtrat in etwa 2 Portionen rasch zum Sieden erhitzt und jetzt auf 1 l Blut 8 ccm 25%iger Salzsäure, die mit zirka 12 ccm 90%igen Alkohol versetzt sind, eingetragen und durch Einstellen in kaltes Wasser abgekühlt. Nach 2tägigem Stehen wird der über dem abgesetzten Hämin stehende Alkohol abgegossen, der Kristallbrei abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute etwa 0,4% des Blutes.

Vergleicht man nun die Häminpräparate, die man aus dem Blute verschiedener Tiere erhält, so zeigen sie Unterschiede, aus denen man zum Teil auf Verschiedenheiten des Hämoglobins geschlossen hat. Die Unterschiede beruhen aber wohl ausschließlich darin, daß die untersuchten Häminpräparate nicht reine einheitliche Körper, sondern mit kleinen Mengen von Nebenprodukten verunreinigt waren.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 390 (1900). J. Hetper u. L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 65 (1904). M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **18**, 401 (1884). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 2267 (1884). M. Bialobrzeski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2842 (1896). M. Rosenfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **40**, 137 (1897). W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 10 (1899). M. Schalfejew, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, Ref. 232 (1885). M. Cloëtta, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. **36**, 349 (1895).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 187 (1900).

Aus der genaueren Untersuchung scheint hervorzugehen, daß sowohl nach dem einen, wie nach dem anderen Verfahren dasselbe „Azethämin“ $C_{34}H_{33}O_4N_4ClFe$ entsteht, das Monochlorderivat des Azethämatins. Letzteres enthält in seinem Molekül ein Essigsäureradikal, das sich leicht schon durch kalte Natronlauge abspalten läßt. Es enthält ferner eine Hydroxylgruppe, die im Azethämin durch Chlor ersetzt ist. Löst man Azethämin in kalter Natronlauge, so wird Essigsäure abgespalten und Chlor wieder gegen Hydroxyl ausgetauscht. Es entsteht Hämatin.

$$\underset{\text{„Hämin“}}{C_{34}H_{33}O_4N_4FeCl} + 2H_2O = \underset{\text{Hämatin}}{C_{32}H_{32}O_4N_4Fe} + \underset{\text{Essigsäure}}{C_2H_4O_2} + HCl$$

Die Leichtigkeit, mit der die im Hämin enthaltene Hydroxylgruppe gegen Chlor und umgekehrt diese gegen Hydroxyl ausgetauscht wird, spricht dafür, daß sie tertiär gebunden ist oder am Eisen haftet. Das Hämatin enthält noch zwei weitere Hydroxylgruppen. Es lassen sich Mono- und Dialkyläther des Hämatins darstellen, was besonders auch insofern von Interesse ist, als ihre Bildung bei der Darstellung der Hämine manche Unterschiede in deren Zusammensetzung erklärt. Beide Hydroxylgruppen enthält auch das Azethämatin. Die Azetylgruppe tritt nicht an Stelle einer Hydroxylgruppe in das Molekül des Hämatins, diese ist auch nicht an Stickstoff gebunden, sondern tritt ebenso wie das Chlor an Eisen, indem aus dem Hämatinmolekül Wasser austritt.

Durch vorsichtiges Ansäuern der alkalischen Häminlösung mit Salzsäure oder Schwefelsäure müßte man nach dem oben gesagten ein der Azetylgruppe beraubtes Hämatin erhalten. Die Darstellung eines chemisch reinen Präparates ist aber bisher noch nicht gelungen [1]). Der Niederschlag, den man erhält, bildet nach dem Trocknen ein amorphes blauschwarzes Pulver, das in Wasser, Alkohol, Äther unlöslich ist, sich aber sowohl in säurehaltigem Alkohol, wie in verdünnten Alkalien leicht mit dunkelbrauner Farbe löst. Diese Lösungen zeigen das spektrale Verhalten der sauren und alkalischen Hämatinlösungen.

Das Spektrum des sauren Hämatins besteht aus vier, in ihrer Intensität sehr verschiedenen Streifen [2]). Der stärkste und auch in verdünnten Lösungen immer noch sichtbare liegt im Rot und zwar noch weiter als der entsprechende des neutralen Azethämoglobins. In stark konzentrierten Lösungen ist er durch einen Schatten mit der absoluten Verdunkelung unmittelbar verbunden. Die drei anderen Streifen liegen zwischen D und E und zwar sind die beiden breiteren ziemlich gleich stark und durch einen schwachen Schatten verbunden, während der D zunächst liegende schmäler und am wenigsten deutlich ist, so daß er in dünnen Lösungen überhaupt nicht zum Vorschein kommt (s. Spektraltafel).

Das Spektrum des alkalischen Hämatins ist einstreifig; der Streifen liegt zum größeren Teile nach dem Rot hin über D

[1]) Vergl. W. Küster, Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. Tübingen 1896, S. 21.

[2]) E. Ziemke u. F. Müller a. a. O.

hinaus und ist dort auch am stärksten; in dünnen Lösungen ist er sehr undeutlich. Die absolute Verdunkelung im Blau beginnt etwa in der Gegend der E-Linie (s. Spektraltafel). Das Hämatin löst sich auch in Zyankalium. Das Spektrum dieser Lösung enthält auch, wie das „alkalische Hämatin", einen Streifen. Er ist aber beträchtlich nach dem Violett zu verschoben, auch beginnt die absolute Verdunkelung im Blau später.

Die Spektren der Äther des Hämins sind mit denen des Azethämins identisch [1]).

Vergleicht man die Formeln des Hämochromogens und Hämatins miteinander, so scheint es, als ob ein Molekül Hämochromogen unter Aufnahme von einem Atom Sauerstoff in zwei Moleküle Hämatin übergeht und umgekehrt bei der Reduktion aus zwei Molekülen Hämatin unter Abgabe von einem Atom Sauerstoff ein Molekül Hämochromogen entsteht.

$$\underset{\text{Hämochromogen}}{C_{64}H_{64}O_7N_8Fe_2} + O = \underset{\text{Hämatin}}{2\,C_{32}H_{32}O_4N_4Fe}$$

Mit der Oxydation des Hämochromogens zu Hämatin ändert sich das Verhalten zu den Gasen. Hämatin vermag sich wie das Methämoglobin noch mit Blausäure zu verbinden, aber nicht mehr mit Sauerstoff und Kohlenoxyd. Man kann daraus schließen, daß ein „unbesetzter Sauerstoffort" die Bindung nicht nur von Sauerstoff, sondern auch von Kohlenoxyd an das Hämoglobin vermittelt. Da sich ferner Zyan nicht nur an Hämochromogen, sondern auch an Hämatin anlagert, so muß der Ort, wo die Anlagerung stattfindet, für Blausäure ein anderer sein, als für Sauerstoff und Kohlenoxyd.

Das Eisen läßt sich aus dem Hämatin unter Einwirkung von Säuren sehr leicht abspalten. Es geschieht dies schon bei der Darstellung von Hämin [2]). Aus dem Azethämin bildet sich ein Äthylester $C_{36}H_{36}O_4N_4FeCl$ bezw. sein Anhydrid, aus dem unter Abspaltung von Eisen der „Monoäthylester einer Anhydrohämaterinsäure" $C_{36}H_{36}O_3N_4$ entsteht. Die Abspaltung von Eisen aus dem Hämatin und die Bildung der „Hämaterinsäure" läßt sich ausdrücken durch die Gleichung

$$\underset{\text{Azethämin}}{C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl} + 2HCl = FeCl_3 + \underset{\text{Hämaterinsäure}}{C_{34}H_{34}O_4N_4}$$

Bei energischerer Einwirkung der Säure entsteht aus dem Hämatin unter Aufnahme von Wasser Hämatoporphyrin.

$$\underset{\text{Azethämin}}{C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl} + 2H_2O + 2HBr = \underset{\text{Azethämatoporphyrin}}{C_{34}H_{38}O_6N_4} + ClFeBr_2$$

Hämatoporphyrin $C_{16}H_{18}N_2O_3$ [3]) erhält man aus den verschiedenen „Häminen", sowie aus dem „Hämatin".

---

[1]) M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 413 (1900).

[2]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2022 (1907).

[3]) F. Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. **4**, 528 (1871). M. Nencki-N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 2267 (1884). Arch. f. experim. Pathol. **18**, 401 (1884), **24**, 430 (1888). Arch. d. sc. biol. de St. Petersb. T. **2**, 121 (1893).

Darstellung von Hämatoporphyrin[1]). Je 5 g Hämin werden in 75 ccm bei 10° C mit Bromwasserstoff gesättigten Eisessig in kleinen Portionen und unter Umrühren eingetragen. Man läßt 3—4 Tage bei Zimmertemperatur stehen und schüttelt öfters um. Wenn alles Hämin gelöst ist und die Lösung die schön rote Farbe des Hämatoporphyrins angenommen hat, wird der Kölbcheninhalt in destilliertes Wasser gegossen und nach mehrstündigem Stehen filtriert. Die filtrierte Lösung wird mit Natronlauge versetzt, bis aller Bromwasserstoff neutralisiert ist, wobei der in verdünnter Essigsäure unlösliche Farbstoff fast vollständig ausfällt. Er wird wieder gewaschen, abgepreßt und noch feucht in verdünnter Natronlauge gelöst. Man filtriert vom Eisenoxydul ab und fällt das Hämatoporphyrin durch Essigsäure. Dieses wird wieder gut gewaschen, mit Salzsäure gelöst, von harzigen Produkten abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure zur Kristallisation hingestellt. Durch Umkristallisieren wird das Hämatoporphyrin chemisch rein erhalten. Aus dem salzsauren Salz wird durch essigsaures Natrium das freie Hämatoporphyrin gefällt.

Das freie Hämatoporphyrin ist ein empfindlicher Körper, der beim Erwärmen leicht verharzt. Es ist in Wasser und verdünnter Essigsäure unlöslich, leicht löslich in Alkohol, nur wenig löslich in Äther, Amylalkohol und Chloroform. Es ist ein amphoterer Elektrolyt. Mit starken Säuren sowohl wie mit Alkalien bildet es lösliche, mit den Erdalkalien und Metallen in Wasser unlösliche Salze. Aus der salzsauren Lösung wird es durch Chlornatrium, Chlormagnesium, Ammonsulfat etc. gefällt. Das Natriumsalz, $C_{16}H_{17}N_2O_3Na + H_2O$ (?), kristallisiert in sehr kleinen Drusen, die aus mikroskopischen, konzentrisch gruppierten, doppelt brechenden Prismen bestehen.

Die sauren Lösungen des Hämatoporphyrins besitzen eine schön violettrote, in konzentrierter Lösung eine kirschrote Farbe; ihr Spektrum enthält einen schmalen, nicht sehr dunklen Absorptionsstreifen zwischen C und D, dicht an D anliegend und einen breiteren, dunklen Streifen in der Mitte zwischen D und E, mit Schatten bis zu D (s. Spektraltafel).

Die alkalischen Lösungen zeigen 4, bei passender Konzentration 5 Streifen (vgl. Spektraltafel).

Das Hämatoporphyrin enthält Hydroxylgruppen, deren Wasserstoff sich durch Alkyl ersetzen läßt. Es sind Methyl- und Äthyläther des Hämatoporphyrins dargestellt worden.

Mesoporphyrin $C_{34}H_{38}O_4N_4(C_{32}H_{35}O_2N_4 \cdot C_2H_3O_2)$[2]) bildet sich, wenn man Azethämin oder Azethämatoporphyrin mit Jodwasserstoff und Eisessig erwärmt und in die Lösung, nach Zusatz von etwas Wasser, Jodphosphonium einträgt. Man verdünnt stark mit Wasser und versetzt mit Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion. Es entsteht ein Niederschlag, der abfiltriert und unter Erwärmen in verdünnter Salzsäure gelöst wird. Aus der Lösung kristallisiert salzsaures Mesoporphyrin. Aus diesem erhält man das freie Mesoporphyrin durch Lösen in Natronlauge und Fällen mit Essigsäure. Beim Erwärmen löst sich das Mesoporphyrin in Essigsäure und scheidet sich aus dieser Lösung nach Zusatz von Alkohol kristallinisch ab.

---

[1]) M. Nencki u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 423 (1900).

[2]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 997 (1901). Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 54 (1902); **43**, 11 (1904).

Das Mesoporphyrin ist in seinen Eigenschaften dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich. Seine Lösungen geben auch annähernd dasselbe Spektrum. Es unterscheidet sich aber von ihm, abgesehen von seiner elementaren Zusammensetzung, wesentlich durch die Bildung kristallisierender Äther, die in wässerigen Alkalien vollkommen unlöslich sind.

Das Mesoporphyrin ist ein amphoterer Elektrolyt. Es verbindet sich sowohl mit Säuren wie mit Metallen. Die Alkalisalze entstehen, wenn man die alkoholische Lösung des salzsauren Mesoporphyrins mit alkoholischen Lösungen der Azetate langsam verdunsten läßt. Es bilden sich große, rote, rhombische Kristalle, die in Form und Farbe lebhaft an Hämatoidinkristalle erinnern und sich bei Zusatz von Salpetersäure grün färben.

Die Eisen- und ähnlich die Manganverbindung wird erhalten, wenn man salzsaures Mesoporphyrin in mit Kochsalz gesättigter Essigsäure löst, die Lösung erhitzt und mit essigsaurem Eisen versetzt. Die Eisenverbindung zeigt eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit Hämin, ist aber nicht mit ihm identisch. Sie enthält vier Wasserstoffatome mehr als dieses: „hydrogenisiertes Hämin". In essigsaurer Lösung wird sie durch Zink und Salzsäure farblos; es bildet sich eine „Leukoverbindung des reduzierten Hämatoporphyrins".

Durch energischere Einwirkung von Jodwasserstoff und Jodphosphonium entsteht aus dem Hämin das Hämopyrrol. Bevor wir auf dieses eingehen, müssen wir die Oxydationsprodukte des Hämatins bezw. Hämatoporphyrins erwähnen.

Das **Imid der Hämatinsäure** $C_8H_9NO_4$[1]). Wenn man auf Hämatin in essigsaurer Lösung Chromsäure bei 50—60° einwirken läßt, so tritt unter Aufnahme von 12 Atomen Sauerstoff ein Zerfall der Molekel in einen eisenhaltigen und eisenfreien Teil ein. Der eisenhaltige ist noch dem Hämatin sehr ähnlich und nur in Alkalien löslich, der eisenfreie besteht aus dem Imid der dreibasischen Hämatinsäure und ihrem Anhydrid.

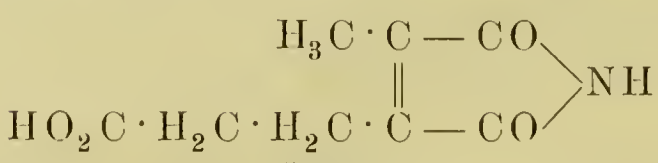
Das Imid der Hämatinsäure $C_8H_9NO_4$ ist in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform namentlich in der Wärme sehr leicht löslich, optisch inaktiv. Aus Essigäther kristallisiert, hat es den Schmelzpunkt 113 bis 114°. Es bildet ein in Wasser leicht lösliches, in Nadeln kristallisierendes Kalzium und ein in Äther lösliches, schön kristallisierendes Zinksalz u. a.

Durch Alkalien sowie durch Erhitzen mit Säuren wird es unter Abspaltung von Ammoniak in das Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure $C_8H_8O_5$ übergeführt. Es bildet sich infolgedessen auch bei der Oxydation des Hämatins als Umwandlungsprodukt des aus dem Hämatin entstehenden Imids. Durch Einwirkung von Ammoniak läßt es sich wieder in das Imid verwandeln.

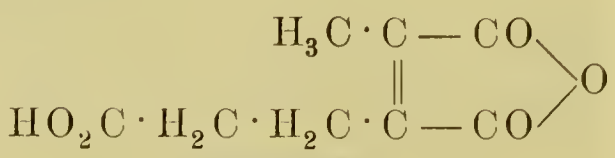
---

[1]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 1 (1899); **29**, 185 (1900). Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **315**, 189.

Durch Reduktion mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung geht das Anhydrid $C_8H_8O_5$ über in die Hämatintrikarbonsäuren, zwei stereoisomere α, γ, δ 3-Pentantrikarbonsäuren.

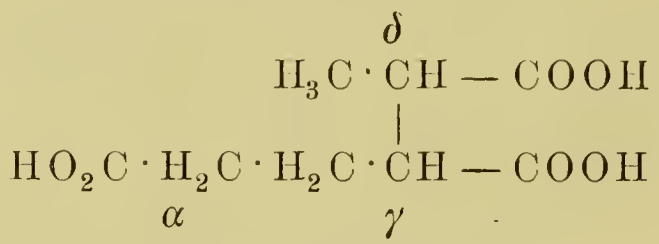


Imid



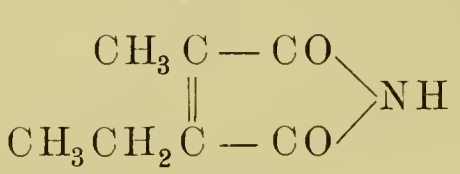
Anhydrid

der Hämatintrikarbonsäure.

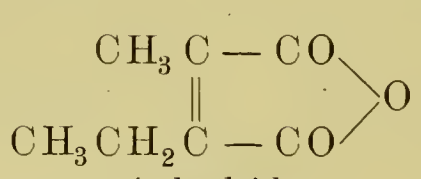


$\alpha \cdot \gamma \cdot \delta$-Pentantrikarbonsäure

Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der Formel der Hämatinsäure $C_8H_9O_4N$ ist die Tatsache, daß aus ihm bei trockener Destillation und beim Erhitzen mit Ammoniak auf 130° unter Kohlensäureabspaltung das Imid $C_7H_9O_2N$ entsteht, und dieses identisch mit dem synthetisch dargestellten Imid der Methyläthylmaleinsäure ist. Dieses Imid liefert bei der Verseifung das Methyläthylmaleinsäureanhydrid, das auch aus dem „Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure“ bei der trockenen Destillation unter Kohlensäureabspaltung entsteht.



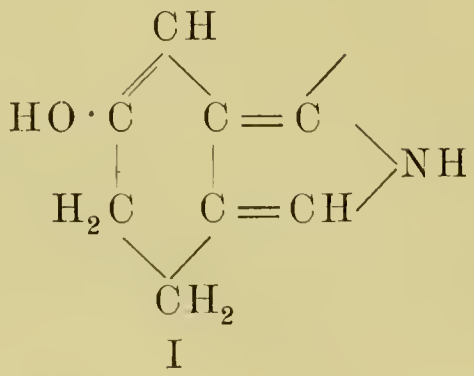
Imid



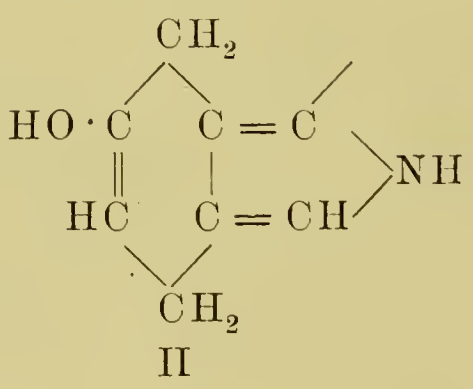
Anhydrid

der Methyläthylmaleinsäure

Während sich aus dem Imid der Hämatinsäure durch Alkali leicht Ammoniak abspalten läßt, ist das Gleiche weder beim Hämatin noch beim Hämatoporphyrin der Fall. Es beweist dies, daß auch das Imid der Hämatinsäure bereits das Oxydationsprodukt eines im Hämatin enthaltenen Atomkomplexes ist. Dieser könnte die Gestalt eines Doppelringes besitzen, der in zwei tautomeren Formen existieren würde [1]).



I



II

[1]) W. Küster, Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. **346**, 1.

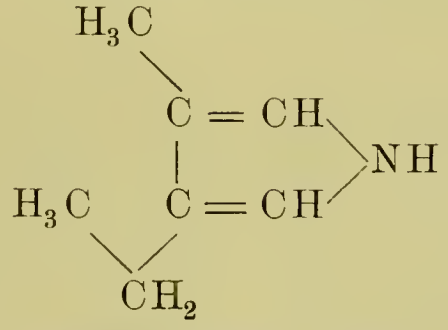
Aus I könnte das Imid der Hämatinsäure durch Oxydation entstehen.

Aus einem anderen Komplex[1]), der ebenfalls den Pyrrolring zu enthalten scheint, würde das bereits erwähnte Hämopyrrol entstehen, das sich bei energischer Reduktion aus Hämatoporphyrin bildet.

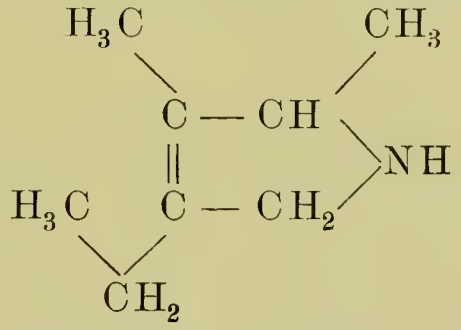
Das **Hämopyrrol**[2]) ist ein flüchtiges, in Wasser wenig lösliches Öl, das wie die Pyrrole einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan stark rötet. Die wässerige Lösung gibt mit Sublimat ein Quecksilberdoppelsalz in Form eines amorphen weißen Niederschlages, der in Alkohol löslich, in Wasser aber völlig unlöslich ist. Es bildet ein aus Benzol gut umzukristallisierendes Pikrat und mit Diazobenzolchlorid eine kristallisierende Diazoverbindung[3]).

An der Luft färben sich die Lösungen des Hämopyrrols in kurzer Zeit rot, auf Zusatz von Ammoniak gelblich. Die gelbliche Lösung wird mit minimalen Mengen ammoniakalischer Chlorzinklösung wieder schön rosa mit prächtiger Fluoreszenz. Hierin und in seinem spektralen Verhalten gleicht es dem „Urobilin“ (s. u. S. 642).

Dieses „Hämopyrrol“ ist ein Gemenge, das bei der Oxydation Methyläthylmaleinsäureimid liefert und dementsprechend entweder ein $\beta\beta'$-Methyläthylpyrrol resp. -pyrrolin ist oder ein $\alpha\beta$-Dimethyl-β_1-Äthylpyrrolin, deren α-ständige Methylgruppe bei der Oxydation entfernt wird. Mit letzterer Annahme steht die bisher für das Hämopyrrol gebrauchte empirische Formel $C_8H_{13}N$ im Einklang



$\beta\beta'$-Methyläthylpyrrol
$C_7H_{11}N$



$\alpha\beta$-Dimethyl-β'-Äthylpyrrolin
$C_8H_{15}N$

Das Hämopyrrol könnte hiernach durch Reduktion und Aufspaltung eines Sechsringes ähnlich dem des hypothetischen Komplexes I entstanden sein. Neben den erwähnten Pyrrolen enthält es andere basische Produkte, unter ihnen anscheinend $\beta\beta'$-Methyläthylpyrrolin[4]). Nach L. Marchlewski und J. Retinger[5]) besteht das Hämopyrrol vorwiegend aus Methylpropylpyrrol.

Diese Beobachtungen bedeuten einen sehr wesentlichen Fortschritt in unserer Kenntnis von dem Bau des Hämatinmoleküls,

---

[1]) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 505 (1908).

[2]) M. Nencki - J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 997 (1901).

[3]) H. Goldmann, J. Hetper und J. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 176 (1905).

[4]) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2017 (1907).

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 151 (1907). Biochem. Zeitschr. **10**, 437 (1908).

besonders da die Menge des Imids der Hämatinsäure, das bei der Oxydation des Hämatins entsteht, etwa 50 % des Hämatins beträgt. Eine völlige Aufdeckung der Struktur des Hämatins, die früher oder später zur Synthese des Hämatins führen würde, wäre aber auch deswegen von großer Bedeutung, weil sie anregend auf die Frage nach der Entstehung des Hämatins und damit auch des Hämoglobins im Organismus wirken müßte.

Bisher nimmt man an, daß das Hämoglobin im tierischen Organismus nicht durch Synthese entsteht. Wenn ionales Eisen bei der „Bleichsucht" die Blutbildung befördere, geschehe dies nur auf irgend einem Wege indirekt[1]). Das Eisen und damit anscheinend auch die hämatinbildende Gruppe wird vermutlich aufgenommen in eisenhaltigen und phosphorhaltigen Eiweißstoffen, für gewöhnlich in den Nukleoproteiden der Nahrung. Die Vögel und Fische finden bei ihrer Entwickelung das Material zur Blutbildung in einem eisen- und phosphorhaltigen Eiweißkörper des Dotters, dem Vitellin, das von den Nukleoproteiden verschieden ist.

Die Kenntnis der Struktur des Hämatinmoleküls würde gleichzeitig die Kenntnis der Struktur anderer für den Physiologen interessanter Körper einschließen, nämlich die der Gallenfarbstoffe.

---

1) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 49 (1885).

44. Kapitel.

Gallenfarbstoffe. Chlorophyll.

Gallenfarbstoffe.

Die Galle, welche bei verschiedenen Tieren bald goldgelb, bald grün, bald in den Mitteltönen zwischen gelb und grün gefärbt ist, verdankt ihre Farbe verschiedenen Verbindungen, von denen nur eine genauer bekannt ist, das Bilirubin [1]).

Das **Bilirubin** $C_{16}H_{18}N_2O_3$ findet sich neben anderen Pigmenten in größerer Menge an Kalk gebunden in manchen Gallensteinen vom Menschen, besonders reichlich aber in Gallensteinen vom Rinde. Die letzteren sind daher das beste Material zu seiner Darstellung.

Darstellung von Bilirubin. Die trockenen Gallensteine werden fein pulverisiert und mit Äther im Soxhletapparat extrahiert. In Lösung geht hierbei wesentlich Cholesterin. Das zurückbleibende Pulver wird mit verdünnter Salzsäure ausgezogen, um das Bilirubin aus seiner Kalkverbindung in Freiheit zu setzen und etwaige andere, anorganische Bestandteile zu entfernen. Man wäscht mit Wasser säurefrei, dann mit Alkohol und Äther, und extrahiert nunmehr zur Gewinnung des Bilirubins mit Chloroform im Soxhlet. Ungelöst bleibt jetzt, abgesehen von etwaigen zelligen Elementen, eine größere Menge, häufig die Hauptmenge der „Gallenfarbstoffe". Das Chloroform wird auf ein kleines Volumen abdestilliert und das Bilirubin durch Alkohol gefällt. Durch nochmaliges Lösen in Chloroform und Fällen mit Alkohol und weiter durch Umkristallisieren aus Chloroform oder Dimethylanilin wird das Bilirubin gereinigt [2]).

Das Bilirubin bildet ein dunkelrotes Pulver, ist völlig unlöslich in Wasser, sehr wenig löslich in Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, besser in chininhaltigem Alkohol, leichter in Chloroform (1 : 5— 600) und Dimethylanilin (1 : 100). Die konzentrierteren Lösungen sind gelbrot, die verdünnteren gelb. Bilirubin kristallisiert aus Chloroform in mikroskopisch kleinen, rechteckigen, wahrscheinlich mono-

---

[1]) Maly, Hermanns Handbuch, 5. Band, 2. Teil. Leipzig 1881. S. 154. A. Dastre und N. Floresco, Arch. de Physiol. 1897, 475, 725. Recherches sur les matières colorantes du foie, Paris 1892.

[2]) Städeler-W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 315 (1899). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1268 (1902). W. R. Orndorff-J. E. Teeple, E. Salkowski-Festschrift, Berlin 1904. S. 289.

klinen, vielleicht aber auch triklinen Säulen, bei schneller Ausscheidung in wetzsteinförmigen Nadeln. Die Kristalle zeigen Doppelbrechung und schwachen Pleochromismus.

Das Bilirubin hat den Charakter einer schwachen Säure; es löst sich leicht in Alkalien und wird durch diese einer Chloroformlösung entzogen (Unterschied von den Fettfarbstoffen, den Luteinen). Durch Säuren, schon durch Kohlensäure wird es aus der alkalischen Lösung gefällt. Mit Erdalkalien und Metallen bildet es in Wasser schwer lösliche Verbindungen.

Das Bilirubin bildet Mono- und Diazoverbindungen von der Formel $C_{32}H_{35}N_4O_6(N_2R)$ und $C_{32}H_{34}N_4O_6(N_2R)_2$, die sich wegen ihrer starken Färbung auch zum Nachweis des Bilirubins eignen.

Diazoreaktion des Bilirubins[1]). Das Bilirubin wird in Chloroform gelöst, die Lösung solange mit Alkohol verdünnt, als das Bilirubin noch in Lösung bleibt und mit Salzsäure stark angesäuert. Dann fügt man zur Lösung das Diazosalz, z. B. eine Lösung von Sulfanilsäure oder eine alkoholische Lösung von Aminoazetophenon mit der berechneten Menge Natriumnitrit und Salzsäure. Die Lösung färbt sich stark blau. Hat man genügende Mengen Bilirubin zur Darstellung der Azoverbindung, so setzt man allmählich solange von der Diazoverbindung hinzu, als ein Tropfen der Lösung auf Tüpfelpapier eine Zunahme der Blaufärbung anzeigt. Man gießt die Lösung in Wasser, trennt die blaue Chloroformlösung, wäscht sie mit Wasser chlorfrei und läßt das Chloroform im Exsikkator über Paraffinschnitzeln verdunsten.

Azetophenonazobilirubin $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_8H_7ON_2)_2$ ist in neutraler oder essigsaurer Lösung rot, in ammoniakalischer violettrot; die salz- oder schwefelsaure Lösung ist blau, die alkalische ist zuerst blau, wird beim Stehen grün, dann gelblich, zuletzt farblos. Die Lösungen zeigen charakteristische Absorptionsstreifen.

Tribrombilirubin $C_{32}H_{33}O_6N_4Br_3$[2]) entsteht unter Bildung von Bromwasserstoff, wenn man zu einer Lösung von Bilirubin in alkoholfreiem Chloroform eine Lösung vom Brom in Chloroform hinzufügt, als ein in Wasser unlöslicher, in Alkohol oder Äther mit dunkelblauer Farbe löslicher Körper, der in kurzen, den Häminkristallen ähnlichen Prismen kristallisiert. Durch Alkalien wird er schon in der Kälte entbromt, auf Zusatz einer Säure scheidet sich aus der alkalischen Lösung Biliverdin ab.

$$\underset{\text{Tribrombilirubin}}{C_{32}H_{33}N_4O_6Br_3} + 3\,KOH = \underset{\text{Biliverdin.}}{C_{32}H_{33}(OH)_3N_4O_6} + 3\,KBr$$

Biliverdin $C_{32}H_{33}N_4O_6(OH_3)$ bildet sich allmählich, wenn man eine Lösung von Bilirubin in wässerig-alkalischer oder in Chloroformlösung an der Luft und im Licht stehen läßt. Eine Grünfärbung der Bilirubinlösung erfolgt sofort bei Zusatz von Natriumsuperoxyd[3]), Jod[4]) oder Brom[5]), Sublimat[6]), sowie beim Erwärmen der alkoholischen Lösung mit etwas Salz- oder Schwefelsäure. Durch Schwefelammonium läßt sich das Biliverdin wieder zu Bilirubin reduzieren.

---

1) P. Ehrlich, Centralbl. f. klin. Med. 1883, Nr. 45. Pröscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**. 412 (1900).

2) R. Maly, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **181**, 106 (1875).

3) Hugouneng-Doyon, Compt. rend. de la Soc. de Biologie [**10**] **3**, 430.

4) A. Jolles, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **75**, 446 (1899). Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 83 (1899).

5) Stephan Capranica, Moleschotts Unters. **13**, 190 (1888).

6) J. B. Haycraft-H. Scofield, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 173 (1889).

Hupperts Probe zum Nachweis von Bilirubin im Harn[1]). Man macht den Harn mit einigen Tropfen kohlensaurem Natrium alkalisch und versetzt tropfenweise mit Chlorkalzium, bis die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit keine oder nur die normale Harnfärbung zeigt. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser aus und erwärmt ihn in einem Reagensglase mit Alkohol und verdünnter Salzsäure. Der Alkohol färbt sich grün.

Biliverdin ist noch nicht rein dargestellt. Das grüne Oxydationsprodukt, das man so bezeichnet, ist im Unterschied zum Bilirubin in Alkohol oder Eisessig leicht löslich und unlöslich in reinem Chloroform, Äther und Benzol. Es löst sich wie das Bilirubin leicht in Alkalien und wird aus der alkalischen Lösung durch Säuren, ferner durch Erdalkalien und Metallsalze gefällt.

Interessant und bisher unerklärt ist sein reichliches Vorkommen am Rande der Plazenta von Hündinnen.

Das Biliverdin läßt sich weiter oxydieren. Hierbei entstehen zuerst blaue Produkte, Cholezyanin, weiterhin braune und gelbe Choleteline. Das Cholezyanin zeigt in starken Lösungen ein breites Absorptionsband zwischen D und E, das beim Verdünnen in zwei verwaschene Streifen zerfällt, das Choletelin zeigt in alkalischer Lösung drei Streifen, einen scharf und dunkel im Rot zwischen C und D, nahe an C, einen zweiten weniger scharf, D deckend und einen dritten zwischen E und F, nahe an E. Die stark sauren Lösungen zeigen zwei Streifen zwischen C und E, die durch einen schmalen, nahe bei D befindlichen Zwischenraum voneinander getrennt sind[2]).

Auf der Oxydation des Gallenfarbstoffs zu grünen, blauen, roten Produkten beruht die für den Gallenfarbstoff äußerst charakteristische Gmelinsche Probe: Schichtet man in einem Reagensglase über konzentrierte Salpetersäure, die eine Spur salpetriger Säure enthält, eine verdünnte Lösung von Gallenfarbstoff, so erscheinen an der Grenze beider Flüssigkeiten übereinander rote, blaue und grüne Farbenringe.

Schichtet man den in Chloroform gelösten Farbstoff über konzentrierte Schwefelsäure und fügt eine kleine Menge Salpeter hinzu, so färbt sich nacheinander die Chloroformlösung in ihrer ganzen Ausdehnung grün, blau, rot. Man kann hierbei das Auftreten der charakteristischen Absorptionsspektra gut verfolgen[3]).

Durch Reduktion entsteht aus dem Gallenfarbstoff das Hydrobilirubin.

Das **Hydrobilirubin** $C_{32}H_{40}N_4O_7$ (?) findet sich in den Fäzes. Es ist die Muttersubstanz eines der Harnfarbstoffe und ist in manchen Harnen auch als solches enthalten.

Zur Darstellung aus Bilirubin[4]) läßt man eine alkalische Bilirubinlösung mit Natriumamalgam stehen, gießt vom Quecksilber ab und säuert mit Salzsäure an. Es scheiden sich dunkelrotbraune Flocken ab, die abfiltriert, noch einmal in Ammoniak gelöst

---

[1]) L. Lewin, Centralbl. f. med. Wissensch. 1875, S. 81. O. Hammarsten, Skand. Arch. **9**, 313 (1899).

[2]) Zitiert nach O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem.

[3]) E. Fleischl, Centralbl. f. med. Wissensch. 1875, S. 561.

[4]) Maly, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **181**, 106.

und durch Säure wieder gefällt werden. Getrocknet bildet die Substanz ein dunkelrotbraunes Pulver, das sich leicht in Alkohol, weniger in Äther löst. Auch Chloroform löst es mit gelbroter Farbe, es gibt das Pigment an alkalische Flüssigkeiten wieder ab. Solche verdünnten alkalischen Lösungen sind gelb wie Harn und werden auf Säurezusatz rot. Das Spektrum der sauren Lösung enthält ebenso wie das der ammoniakalischen Lösung nach Zusatz von einem wenig Chlorzink einen dunklen Absorptionsstreifen zwischen b und F. Die letztere Lösung zeigt eine prächtig grüne Fluoreszenz.

Dieselbe Reduktion kann das Bilirubin unter Umständen schon in der Gallenblase erfahren; es erfährt sie im Darmkanal durch die Fäulnis[1]). Hier können aber noch weitergehende Zersetzungen eintreten, welche zu Produkten führen, die in ihrem optischen Verhalten dem Hydrobilirubin sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch sind. Vom Darmkanal gelangen sie durch Resorption in den Kreislauf und werden als Harnfarbstoff durch die Nieren ausgeschieden: „Urobilin" bezw. sein Chromogen.

Das **Urobilin** zeigt dasselbe spektrale Verhalten wie Hydrobilirubin und bei Gegenwart von Chlorzink starke grüne Fluoreszenz. Beide färben sich mit Dimethylaminobenzaldehyd rot[2]) (vgl. S. 440). In diesen Reaktionen zeigen sie eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Reduktionsprodukt des Hämatoporphyrins, dem Hämopyrrol (s. o. S. 637).

Als elementare Zusammensetzung wird angegeben[3]) für

Hydrobilirubin	64,68% H	6,93% H	9,22% N
für Urobilin aus Fäzes	63,58% C	7,84% H	4,11% N
„ „ „ Harn	63,24% C	7,60% H	4,09% N

Nachweis des Hydrobilirubins in den Fäzes. Einige Gramm der Fäzes werden im Becherglase mit Alkohol zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis blaues Lackmoidpapier gerötet wird. Man filtriert, engt den Alkohol auf ein kleines Volumen ein, verdünnt mit der gleichen Menge Wasser und schüttelt mit Chloroform. Man trennt die Chloroformlösung von der wässerigen Lösung und versetzt sie tropfenweise mit 1%iger ammoniakalisch-alkoholischer Chlorzinklösung. Die Lösung fluoresziert und zeigt den charakteristischen Absorptionsstreifen.

Will man das Hydrobilirubin vom Bilirubin trennen, so versetzt man den Alkoholextrakt mit Chlorkalzium und Soda. Hierbei fällt das Bilirubin aus, das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform geschüttelt[4]).

Nachweis von Urobilin im Harn. 10 bis 20 ccm Harn werden mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert und mit 5 bis 10 ccm Amylalkohol gelinde durchgeschüttelt. Zur amylalkoholischen Lösung fügt man einige Tropfen der ammoniakalisch-alkoholischen Chlorzinklösung: Fluoreszenz und Absorptionsstreifen[5]).

Darstellung von Urobilin aus Harn. Harn wird mit Chlorammonium gesättigt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, ge-

---

[1]) Fr. Müller, Jahresber. f. Tierchem. **22** (1892), 565.
[2]) O. Neubauer, Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 987.
[3]) Arch. E. Garrod-F. Gowland Hopkins, Jahresber. f. Tierchem. **26** (1896), 863; **28** (1898), 305.
[4]) E. Salkowski, Arbeiten aus dem path. Institut. Berlin 1906.
[5]) Nencki und Rotschy, Monatsh. f. Chem. **10**, 568 (1889).

trocknet und mit Wasser extrahiert. Der Extrakt wird wieder mit Ammonsulfat gefällt und die Fällung mit absolutem Alkohol extrahiert oder mit sehr verdünntem Ammoniak aufgenommen, aus dem das Urobilin durch Säuren gefällt wird[1]).

Die Beziehungen des Gallenfarbstoffs zum Blutfarbstoff.

Eine Reihe von Beobachtungen, sowohl biologischer wie chemischer Art, deuten auf eine Abstammung des eisenfreien Gallenfarbstoffs vom eisenhaltigen Blutfarbstoff hin. Es gibt gewisse, schon beim Methämoglobin erwähnte Stoffe, welche die roten Blutkörperchen schädigen und einen Austritt von Blutfarbstoff in das Blutplasma herbeiführen. Geschieht letzteres in einem gewissen Umfange, so wird Blutfarbstoff unverändert oder als Methämoglobin durch die Nieren ausgeschieden; zugleich beobachtet man aber auch eine Zunahme der Ausscheidung von Gallenfarbstoff durch die Galle. Ist die Zerstörung der roten Blutkörperchen eine geringe, so findet man nur die vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoff, während eine „Hämoglobinurie“ fehlt. In diesen Fällen ist die Leber imstande, den ganzen freigewordenen Blutfarbstoff festzuhalten und allmählich zu Gallenfarbstoff zu verarbeiten.

Eine solche Leistung könnte die Leber nicht vollbringen, wenn sie nicht schon für gewöhnlich die Fähigkeit hierzu besäße, und daß sie sie besitzt, zeigt die mikroskopische Untersuchung, nach welcher sich rote Blutkörperchen als Einschlüsse in bestimmten Zellen finden, in denen sie weiter zerfallen. Bei dem Zerfall wird Eisen frei, wie sich mikrochemisch nachweisen läßt.

Eine Abspaltung von Eisen aus dem Hämoglobin, wie sie die Bildung von Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff voraussetzt, beobachtet man auch, wenn sich kleinere oder größere Herde von Blut infolge der Zerreißung kleiner Gefäße in den Geweben bilden. Die Eiweißstoffe des Blutplasmas werden aufgesaugt, die roten Blutkörperchen zerfallen, der Blutfarbstoff zersetzt sich. Untersucht man einen solchen Herd noch einige Zeit, so findet man in ihm Kristalle, die sogenannten Hämatoidinkristalle, und Oxyde des Eisens. Die Kristalle haben dieselbe braunrote Färbung wie Bilirubinkristalle, sie sind eisenfei, kristallisieren ähnlich dem Bilirubin in kleinen, rhombischen Täfelchen, aber auch in Nadeln. Sie zeigen auch eine Verfärbung mit Salpetersäure; die Reaktion ist aber nicht mit der Gmelinschen identisch, da man nur eine flüchtige, bläulich grüne Färbung beobachtet, auch wird die Chloroformlösung des Hämatoidins nicht, wie die des Bilirubins, beim Stehen an der Luft grün[2]). Diese Kristalle gleichen in ihrem Verhalten dem Mesoporphyrin, dem ersten Reduktionsprodukt des Hämatoporphyrins.

---

[1]) Arch. E. Garrod-F. Gowland Hopkins, Jahresber. f. Tierchem. **26**, 863 (1896).

[2]) J. Latschenberger, Monatsh. f. Chem. **9**, 52 (1888). Kunkel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 40 (1881). Vgl. auch Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 453 (1886). R. Maly, Monatsh. f. Chem. **2**, 351 (1881).

Die Fähigkeit des Organismus, im Leben Eisen aus dem Hämoglobin abzuspalten, beweist auch die Hämatoporphyrinurie. Man beobachtet den Übertritt von Hämatoporphyrin in den Harn bei der Resorption größerer Blutergüsse, ferner beim Menschen nach längerem Gebrauch von Sulfonal, gelegentlich auch nach kurzem Gebrauch von Trional und anderen Sulfonen[1]).

In allen diesen Fällen wird der Blutfarbstoff, vielleicht schon im Blute selbst, in Hämochromogen und Globin zerlegt, das Hämochromogen wird zu Hämatin oxydiert und diesem wird das Eisen in ähnlicher Weise, wie beim Erwärmen mit Bromwasserstoff entzogen. Auch Extrakte der Leber besitzen noch die Fähigkeit, aus dem Hämatin das Eisen abzuspalten, während Extrakte anderer Organe, wie Milz und Muskeln, dies nicht vermögen[2]).

Hämatoporphyrin und Bilirubin haben anscheinend dieselbe elementare Zusammensetzung, sind aber nicht dieselben Körper.

Man hat untersucht, ob im Körper nach Einverleibung von Hämatoporphyrin eine Bildung von Gallenfarbstoff erfolgt[3]). Eine solche scheint jedoch nicht möglich zu sein. Hämatoporphyrin, das man einem Hunde unter die Haut spritzte, wurde zum Teil durch die Galle, nach Einspritzung größerer Mengen auch durch den Harn ausgeschieden. Beim Kaninchen findet sich neben diesem auch Urobilin vor, das aus dem Hämatoporphyrin entstanden war. Es entspricht dies der Beobachtung, nach der bei der Aufsaugung von Blutergüssen neben dem Hämatoporphyrin auch Urobilin in vermehrter Menge auftritt.

Urobilin bildet sich auch, wenn man einem Kaninchen das Reduktionsprodukt des Hämatoporphyrins, das Hämopyrrol, unter die Haut spritzt[4]).

Dies sind weitere Beweise für die nahe Verwandtschaft von Hämatoporphyrin und Bilirubin. Dazu kommt weiter, daß bei der Oxydation von Bilirubin mit Chromsäure in Eisessig dasselbe Imid der dreibasischen Hämatinsäure $C_8H_9O_4N$ entsteht, wie aus Hämatin bezw. Hämatoporphyrin[5]). Es muß also in dem Bilirubin ein gleicher Atomkomplex enthalten sein wie im Hämatoporphyrin. Dies beweist auch die Bildung von „Urobilin“ aus Bilirubin sowie die Diazoreaktion.

Worin der Unterschied von Bilirubin und Hämatoporphyrin besteht, läßt sich zurzeit noch nicht angeben. Infolgedessen können wir auch noch nicht sagen, wie die Bildung von Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff in der Leber vor sich geht.

---

1) Georg Sobernheim, Deutsche med. Wochenschr. 1892, Seite 566. O. Hammarsten, Skand. Arch. **3**, 319 (1892).

2) Kurata Morishima, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 291 (1898).

3) M. Nencki-N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. **24**, 444 (1888). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 2267 (1884). Otto Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 456 (1900). M. Nencki-A. Rotschy, Monatsh. f. Chem. **10**, 568 (1889).

4) M. Nencki-J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1004 (1901).

5) W. Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 314 (1898). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 677 (1899).

Chlorophyll.

Seit man die Bedeutung kennt, welche die Chloroplasten als Organe der Kohlensäureassimilation besitzen, hat man nicht aufgehört, alle Mühe an die Erforschung des in ihnen enthaltenen grünen

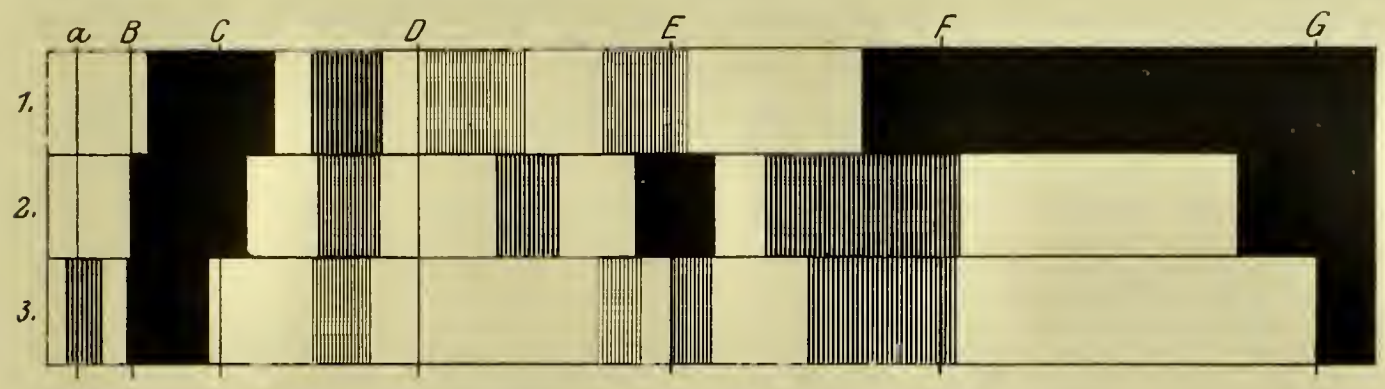


Fig. 40. Absorptionsspektrum des Chlorophylls.
1. Chlorophyll in Alkohol. 2. Phyllozyanin in Äther. 3. Phyllotaonin in Äther. (Nach L. Marchlewski.)

Farbstoffs zu setzen. Aber erst seit kurzem ist es gelungen, ihn in gut charakterisierbare, kristallisierende, chemische Körper überzuführen, welche die Grundlage für die weitere chemische Forschung bilden können[1]). Die Muttersubstanz dieser Körper, das in den unversehrten Blättern enthaltene Blattgrün, das Chlorophyll, ist bisher noch nicht dargestellt.

Extrahiert man grüne, chlorophyllhaltige Pflanzenteile mit Alkohol, so erhält man ein Extrakt, das sich auszeichnet durch seine rote Fluoreszenz und sein Absorptionsspektrum.

Das Spektrum des Fluoreszenzlichtes[2]) beschränkt sich auf einen Streifen im weniger brechbaren Teile des Spektrums λ 680 bis λ 620.

Das Absorptionsspektrum zeigt 6 Bänder, von denen die vier ersteren, im weniger brechbaren Teile gelegenen, dem „Chlorophyll“ angehören, während die beiden letzten, nur bei Sonnenlicht wahrnehmbaren und im stärker brechbaren Teile gelegenen, durch einen zweiten, neben dem Chlorophyll vorhandenen Farbstoff, dem Karotin (Xanthophyll) ihr Dasein verdanken.

Die Lage der Bänder ist folgende

Band I λ 670 bis λ 635	Band III λ 587 bis λ 565
„ II λ 622 „ λ 597	„ IV λ 544 „ λ 530

Am dunkelsten ist Band I, dann folgt II, IV, schließlich III. Die ultravioletten Strahlen absorbiert die Chlorophylllösung vollständig, die infraroten läßt sie ungeschwächt hindurchgehen.

---

[1]) L. Marchlewski, Die Chemie des Chlorophylls. Hamburg-Leipzig. Verlag von Leopold Voß. 1895. Daselbst auch ausführliches Literaturverzeichnis. Derselbe. Biochem. Zeitschr. **3**, 287 (1907), **10**, 472 (1908). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1858 (1908).

[2]) Hagenbach, Pogg. Annal. **141**, 256.

Die alkoholischen Lösungen des Chlorophylls sind ziemlich lichtempfindlich und zwar gegen die gelben und roten Strahlen, d. h. gegen diejenigen Strahlen, die auch von der Chlorophylllösung selbst am stärksten absorbiert werden. Wenn sie bei Gegenwart des Luftsauerstoffs dem Sonnenlicht ausgesetzt werden, bleichen sie bald gänzlich aus. Durch Zusatz von wenig Alkali werden sie scheinbar weniger empfindlich gegen Licht; die Lösungen behalten Farbe und Fluoreszenz des Chlorophylls längere Zeit.

Die Alkoholauszüge der grünen Blätter enthalten selbstverständlich neben dem Chlorophyll andere, in Alkohol lösliche Bestandteile. Zu diesen gehört vor allem das Lezithin, das in der Chemie des Chlorophylls eine besondere Rolle spielt, und ein anderer Blattfarbstoff, das Karotin.

Vom Karotin läßt sich das Chlorophyll trennen, indem man den alkoholischen Blätterauszug mit Benzin behandelt. Dieser nimmt das Chlorophyll zusammen mit Lezithin auf und läßt das Karotin, Zucker u. a. m. zurück. Eine Trennung von Lezithin und Chlorophyll ist bisher noch nicht möglich gewesen.

Nach L. Marchlewski[1]) ist das „Chlorophyll“ ein einheitlicher Körper und nur mit sehr geringen Mengen eines zweiten Farbstoffes, „Allochlorophyll“, verunreinigt.

Auch nach M. Tswett[2]) enthält der Alkoholauszug der Blätter nicht nur ein grünes Chlorophyll und Karotin, sondern neben fünf gelben Farbstoffen (u. a. Karotin) ein Chlorophyllin α, das in konzentrierter ätherischer Lösung rein indigoblau ist und ein grünes Chlorophyllin β.

Die Trennung dieser Körper bewirkte Tswett durch „Adsorptionsanalyse“[3]): Läßt man eine Lösung von Blattgrün in Petroläther durch eine Säule von kohlensaurem Kalk filtrieren, so schlagen sich auf dieser, entsprechend einem verschiedenen Adsorptionsvermögen, die verschiedenen Farbstoffe in verschiedenen Höhen der Säule nieder. Man erhält ein „Chromatogramm“. Zerlegt man diese Säule, so lassen sich durch Extraktion mit passenden Lösungsmitteln aus den verschiedenen Schichten die verschiedenen Körper gewinnen.

Beide Chlorophylline besitzen nach Tswett sechsbändige Absorptionsspektren, die Lage der beiden wichtigsten Bänder ist

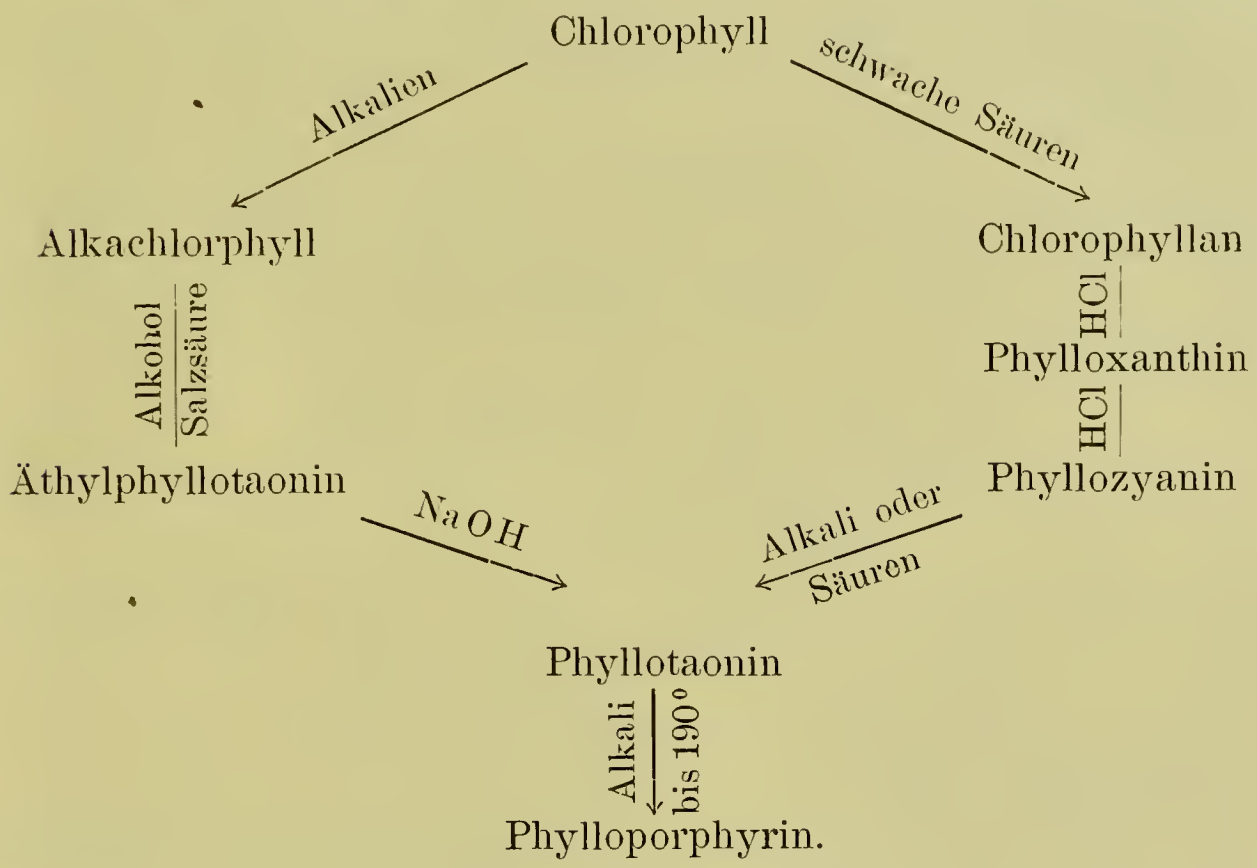
	Band I	<	Band VI
Chlorophyllin α	655—667		426—438
Chlorophyllin β	636—646		448—462

[1]) Biochem. Zeitschr. **3**, 287 (1907).

[2]) Biochem. Zeitschr. **5**, 6 (1907), **10**, 404, 410 (1908). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1352 (1908).

[3]) Ber. d. deutsch. botan. Ges. **24**, 316 (1906).

Die Zersetzung des Chlorophylls durch Säuren und Alkalien erfolgt nach L. Marchlewski in der durch folgendes Schema angegebenen Weise.



Das Chlorophyllan scheidet sich ab, wenn man zu einem Alkoholextrakt von grünen Blättern eine kleine Menge Säure hinzufügt. Ihm beigemischt ist das Allochlorphyllan, das sich aus dem Allochlorophyll bildet. Dieses Gemisch entspricht nach L. Marchlewski dem Phaeophytin Willstätters[1]).

Das Alkachlorophyll wird als Kalisalz erhalten, wenn man den Alkoholextrakt der Blätter mit Kalilauge bis zu einem Gehalt von 2% versetzt, filtriert und Kohlensäure einleitet. Es scheidet sich als grünes Pulver ab.

Von den anderen Stoffen, die aus dem Chlorophyll entstehen, seien nur das Phyllotaonin und sein Zersetzungsprodukt, das Phylloporphyrin, näher betrachtet.

Das **Phyllotaonin** $C_{40}H_{39}N_6O_5 \cdot OH$ ist anscheinend ein einheitlicher, wohl charakterisierter, chemischer Körper.

Darstellung von Phyllotaonin. Frisches Gras wird mit 80 bis 82%igem Alkohol ausgekocht. Beim Stehen des filtrierten Extraktes im Dunkeln bildet sich ein dunkelgrüner Absatz, der abfiltriert und mit alkoholischer Natronlauge einige Stunden gekocht wird. Man filtriert und leitet in die Lösung Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion. Beim Stehen wird die Lösung purpurfarbig, und nach mehreren Tagen findet man auf den Wänden des Gefäßes, in dem sich die Lösung befindet, wunderschöne, stahlblaue glänzende Kristalle eines Äthyläthers des Phyllotaonins. Sie werden auf einem Filter gesammelt, mit Alkohol und heißem Äther gewaschen, sodann in Chloroform gelöst. Die Lösung wird mit dem mehrfachen Volumen absoluten Alkohol versetzt. Nach einigem Stehen kristallisiert der Äthyläther des Phyllotaonins heraus. Ausbeute bis 4,5 g Rohprodukt aus 1 Kilo trockenem Grase.

[1]) Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **350**, 1, 48, **354**, 205, **358**, 205, 267. L. Marchlewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 453 (1908).

Das Phyllotaonin selbst wird aus dem Äthyl- (oder Methyl)äther durch Kochen mit alkoholischem Natron erhalten. Es scheidet sich dann als Natriumverbindung ab, die mit Alkohol gewaschen und dann in Wasser gelöst wird. Beim Übersättigen mit Essigsäure fallen dunkelgrüne, fast schwarze Flocken, die gründlich gewaschen, getrocknet und in Äther gelöst werden. Die ätherische Lösung liefert beim freiwilligen Verdunsten kleine dunkelstahlblaue Kristalle des Phyllotaonins.

Phyllotaonin ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in siedendem Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Anilin. Es kristallisiert im monosymmetrischen System. Schmp. ca. 184°. Die ätherische Lösung von Phyllotaonin zeigt folgende Absorptionsstreifen.

I λ 695—642	IV λ 542—525
II λ 620—600	V λ 515—487
III λ 572—559	

Bei Zusatz von Säuren wird das erste und vierte Band in je zwei schwächere Bänder gespalten, während das dritte fast verschwindet, ein Verhalten, welches für Phyllotaonin sehr charakteristisch ist.

Beim Umkristallisieren aus Eisessig entsteht ein Azetylderivat $C_{40}H_{39}N_6O_5(OCO \cdot CH_3)$.

Die Äther lassen sich aus dem Phyllotaonin nicht durch Behandeln mit Alkohol-Salzsäure erhalten, scheinen sich aber bei Einwirkung von Alkyljodiden in alkalischer Lösung zu bilden.

Durch Erwärmen geht Phyllotaonin in Allophyllotaonin über, kann aus letzterem aber durch Erwärmen mit Alkalien wiedergewonnen werden. Durch Erhitzen mit Salzsäure in alkoholischer Lösung entstehen aus dem Allophyllotaonin Produkte, die besonders in ihrem spektroskopischen Verhalten mit den Phytorhodinen übereinstimmen, welche Willstätter durch Einwirkung von Säuren auf Alkachlorophyll erhalten hat.

Das **Phylloporphyrin** $C_{32}H_{34}O_2N_4$ entsteht beim gelinden Schmelzen mit Alkalien aus dem Phyllotaonin und den Zersetzungsprodukten des Chlorophylls, welche den in jenem enthaltenen Atomkomplex besitzen. Es besitzt wegen seiner Verwandtschaft mit dem Hämatoporphyrin ein ganz hervorragendes biologisches Interesse.

Darstellung von Phylloporphyrin[1]). Äthyl-, Methyl-, Azetylphyllotaonin oder Phyllotaonin selbst werden im geschlossenen Rohr mit äthylalkoholischer Kalilauge auf 190° während einiger Stunden erhitzt. Der Inhalt der Röhren wird in einen Scheidetrichter entleert, mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die prachtvoll purpurrot gefärbte ätherische Lösung gibt beim Verdampfen dunkelrotviolette Kriställchen, die in einer braunen, amorphen Substanz eingebettet sind. Die Masse wird mit Alkohol ausgekocht, von den braunen Substanzen abfiltriert und das Filtrat mit alkoholischem Zinkazetat versetzt. Nach einigem Stehen bildet sich in dieser Lösung eine rotgefärbte kristallinische Abscheidung, welche zinkhaltig ist. Sie wird in siedendem Alkohol gelöst und mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt, dann wird die Lösung in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Letzterer färbt sich prachtvoll karmoisinrot und gibt nach dem

[1]) S. auch L. Marchlewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 847 (1908).

Waschen mit Wasser und Verdampfen dunkelrotviolette Kriställchen, die dreimal aus Alkohol umkristallisiert werden.

Phylloporphyrin bildet ein prachtvoll dunkelrot gefärbtes kristallinisches Pulver. Unter dem Mikroskop erscheinen die Kristalle als kurze, regelmäßige, dunkelrote, glänzende Prismen. Sie lösen sich nicht sehr leicht in Alkohol und Äther mit roter Farbe. Die Lösungen fluoreszieren prachtvoll rot und bekommen durch Zusatz von Spuren einer Säure einen bläulichen Stich. In Mineralsäuren und Eisessig lösen sie sich mit rotvioletter Farbe, wobei salzartige, ziemlich beständige Verbindungen gebildet werden. In alkoholischer Lösung verbindet sich das Phylloporphyrin auch mit Alkalien. Bei Zusatz von Zinkazetat zur alkoholischen Lösung entsteht eine Zinkverbindung, die aus Alkohol in feurig roten, aus mikroskopisch feinen Nädelchen bestehenden Kristallschüppchen kristallisiert.

Das Spektrum der ätherischen Lösung von Phylloporphyrin zeigt 7 Bänder,

I λ 630—622	V λ 563—558
II λ 615—612	VI λ 537—512
III λ 600—595	VII λ 505—473
IV λ 576—566	

das Spektrum des Phylloporphyrinchlorhydrats 3 Streifen, das des Zinksalzes 2 Streifen

λ 598—587	575—560
λ 571—563	540—518
λ 551—533	

Das Phylloporphyrin hat in spektroskopischer Beziehung eine „verblüffende Ähnlichkeit“ mit dem Hämatoporphyrin bezw. Mesoporphyrin[1]); auch ist die elementare Zusammensetzung eine sehr ähnliche: Für Mesoporphyrin $C_{16}H_{18}O_2N_2$, für Phylloporphyrin $C_{16}H_{18}ON_2$. Beide unterscheiden sich anscheinend nur dadurch, daß ersteres statt eines H-Atoms eine OH-Gruppe besitzt. Durch Behandlung mit essigsaurem Eisen in einer mit Kochsalz gesättigten Essigsäure entsteht ein, dem „hydrogenisierten Hämin“ (s. S. 635) entsprechendes Produkt, Phyllohämin[2]) welches sehr ähnliche spektroskopische Eigenschaften, wie das Hämin, zeigt. Die Verwandtschaft des Blut- und Blattfarbstoffs wird weiter dadurch bewiesen, daß aus dem Phylloporphyrin durch Oxydation mit Chromsäure dasselbe Hämatinsäureanhydrid entsteht, wie aus dem Blutfarbstoff[3]). Ferner entsteht bei der Reduktion von Phyllozyanin mit Zinkstaub oder Jodwasserstoff und Jodphosphonium „Hämopyrrol“ und aus diesen Urobilin[4]).

Von M. Nencki[5]) wurde der Gedanke ausgesprochen, daß diese chemische Verwandtschaft von Blutfarbstoff und Blattfarb-

---

[1]) E. Schunck und L. Marchlewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1347 (1896). Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 218.

[2]) L. Marchlewski, Biochem. Zeitschrift **3**, 320 (1907).

[3]) L. Marchlewski, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1902, 1.

[4]) M. Nencki und L. Marchlewski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1687 (1901).

[5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2877 (1896).

stoff der Stammesverwandtschaft von Pflanzen und Tieren entspricht. Bevor aus den ältesten Erdbewohnern, den „unsterblichen" Protisten, Pflanzen und Tiere sich zu entwickeln begannen, waren im Stoffwechsel die Bedingungen gegeben, durch die bei den einen das Chlorophyll, bei den anderen das Hämoglobin entstehen konnte. Es bildete sich vielleicht zuerst ein Methyl-Propylmaleinsäureanhydrid, welches sich nach Analogie mit einer bereits bekannten chemischen Reaktion[1]) mit Kohlenwasserstoffen oder anderen Substanzen zu Ketonsäuren kondensiert. Aus dem Kondensationsprodukt entstehen dann durch Reduktion und Anhydridbildung in der Pflanze Phyllotaonin, im Tier Hämatoporphyrin und weiter das Chlorophyll bezw. Hämoglobin.

Von biologischem Interesse wäre es auch, die Produkte, welche bei der Fäulnis des Chlorophylls entstehen, näher zu untersuchen. Man hat in den Fäzes der Herbivoren Phyllozyanin und Phylloxanthin gefunden[2]), Abbauprodukte des Chlorophylls, die aus diesem, wie oben angedeutet, durch Hydrolyse mit Mineralsäuren entstehen, ferner ein Skatozyanin und ein von diesem verschiedenes Phylloerythin[3]). Letzteres wird bei Herbivoren ähnlich dem Hydrobilirubin von der Darmwand aufgenommen und durch die Galle ausgeschieden. Es ist der spektroskopischen Untersuchung zufolge identisch mit dem bisher als Gallenfarbstoff betrachteten Cholehämatin.

Verwandt mit dem Chlorophyll und Hämatin sind anscheinend eine Reihe pflanzlicher und tierischer Farbstoffe. Für den Chemiker stellt die Bearbeitung dieser Stoffe eine im allgemeinen undankbare Aufgabe dar. Die Stoffe verlocken durch ihre äußere Erscheinung, die, wenn sie hinreichend stark und mit charakteristischem spektralem Verhalten verbunden ist, die Trennung von anderen Stoffen zu erleichtern scheint. Aber meistens ist die Menge dieser gefärbten Verbindungen absolut und im Verhältnis zu den Stoffen, mit denen sie zusammen vorkommen, eine sehr geringe. Die Verfahren, die zu ihrer Reinigung angewendet werden, sind leicht mit Zersetzung verbunden und selbst wenn die Reindarstellung gelingt, so sind die Mengen so gering, daß sie für eine gründliche chemische Bearbeitung nicht ausreichen. Der Biologe muß sich häufig mit Reaktionen und der spektroskopischen Untersuchung begnügen, kann aber auch schon hierdurch zu wertvollen Ergebnissen gelangen[4]) (vergl. S. 440, 669).

---

[1]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 196 (1903). v. Pechmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 885, 891.

[2]) E. Schunck, Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 481.

[3]) L. Marchlewski, Jahresber. f. Tierchem. **33**, 586 (1904). Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 207 (1904); **45**, 466 (1905).

[4]) Siehe O. v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903.

45. Kapitel.

Protamine. Histone. Die einfachen, phosphorfreien Eiweißstoffe (Albumine und Globuline).

Alle pflanzlichen und tierischen Zellen, ebenso wie die Flüssigkeiten, welche die tierischen Gewebe — die Parenchymoi — durchtränken und umspülen, bestehen in ihrer Hauptmasse aus „Eiweißstoffen", d. h. Stoffen, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Weißen des Hühnereiweißes besitzen. Man nennt diese Stoffe auch Proteinstoffe oder Proteine (von *πρῶτος* abgeleitet), weil sie die wichtigsten Stoffe der Organismen sind, die Träger der wesentlichen Lebensvorgänge. Die letztere Bezeichnung ist dem Sinne nach die umfassendere und vorzuziehen, wenn man zu den Eiweißstoffen Substanzen rechnet, die in ihren Eigenschaften nicht mehr entfernt an Hühnereiweiß erinnern, wie die Protamine und Histone, die aber wegen der Struktur ihres Moleküls in einer gewissen Beziehung zu den Eiweißstoffen stehen. Wir wollen im folgenden ihre Besprechung voranschicken, dann zu den echten Eiweißstoffen und weiter zu den Eiweißabkömmlingen, den Albuminoiden, übergehen — entsprechend dem folgenden Schema:

Proteine.

I. Protamine. **II. Histone.**

III. Die echten Eiweißstoffe.

1. Einfache Eiweißstoffe.

A. phosphorfreie

Albumine:	Globuline:
Ovalbumin	Serumglobulin
Serumalbumin	Fibrinogen
Laktalbumin	Myosinogen und Myogen.

B. phosphorhaltige (Nukleoalbumine)

a) eisenfrei: Kaseine. b) eisenhaltig: Vitelline.

2. Zusammengesetzte Eiweißstoffe.

Mukoide. Nukleoproteide.

IV. Eiweißabkömmlinge (Albuminoide).

Elastin. Keratin. Fibroin. Spongin. Kollagen.

Protamine.

Die Protamine sind basische stickstoffreiche Stoffe, welche zusammen mit Nukleinsäuren die Hauptmasse des Spermatozoenkopfes des Lachses und anderer Fische bilden. Der erste Vertreter der Gruppe, das Salmin, wurde 1874 von Miescher in den Spermatozoen des Lachses entdeckt[1]). Von Kossel und seinen Schülern wurden ähnliche Körper aus den Hoden des Störs (Sturin), des Herings (Klupein), der Makrele (Skombrin) u. a. gewonnen und ihre Eigenschaften, besonders auch ihre Spaltungsprodukte genauer untersucht.

Zur Darstellung der Protamine[2]) wird das mit Alkohol und Äther extrahierte Sperma mit 1% Schwefelsäure geschüttelt. Aus der schwefelsauren Lösung wird durch Alkohol das Protaminsulfat gefällt. Der Niederschlag wird in heißen Wasser gelöst, ein Teil scheidet sich beim Erkalten, ein weiterer beim Eindampfen ölig ab. Zur Reinigung wird das Öl wieder in viel Wasser gelöst und das Protamin durch Zusatz von pikrinsaurem Natrium als Pikrat gefällt. Das Pikrat wird mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und die Pikrinsäure durch Schütteln mit Äther entfernt. Zur weiteren Reinigung scheidet man das Protamin von neuem als Pikrat ab, stellt daraus das Sulfat dar und analysiert dieses, oder man führt das Sulfat durch Umlegen mit Chlorbaryum in das Chlorid über, dampft dieses ein und fällt nach Zusatz von etwas Salzsäure mit Methylalkohol. Der Niederschlag wird wiederholt gelöst und gefällt, schließlich wird das Protamin nach Lösen in viel absolutem Methylalkohol mit Platinchlorid gefällt.

Völlig rein und einheitlich sind aber die bisher gewonnenen Protamine noch nicht. Die folgenden auf Grund der Elementaranalysen berechneten „Minimalformeln“ stimmen für die nach verschiedenen Verfahren gewonnenen Protamine nicht überein und sollen nur zur vorläufigen Orientierung dienen[3]).

Salmin	$C_{30}H_{57}N_{17}O_6 \cdot 4HCl \cdot 2PtCl_4$
Klupein	$C_{30}H_{62}N_{14}O_9 \cdot$ „ „
Skombrin	$C_{32}H_{72}N_{16}O_8 \cdot$ „ „
Sturin	$C_{34}H_{71}N_{17}O_9 \cdot$ „ „

Wie die Analyse zeigt, sind die Protamine außerordentlich reich an Stickstoff, sie enthalten von ihm 25—32% ihres Gewichts.

Die Protamine lösen sich in Wasser mit alkalischer Reaktion, in Alkohol und Äther sind sie unlöslich. Die Sulfate bilden im trockenen Zustande weiße Pulver, sie scheiden sich beim Erkalten ihrer sauer reagierenden, heißen wässerigen Lösung als wasserhaltiges Öl ab. Dieses löst sich in überschüssiger Schwefelsäure leicht und aus dieser Lösung kann durch Alkohol das Sulfat wieder gefällt werden.

Aus salzsaurer Lösung werden die Protamine durch Platinchlorid gefällt. Sie geben schon in neutraler oder schwach alkali-

---

[1]) F. Miescher, Physiol.-chem. Unters. über die Lachsmilch. Nach den hinterlassenen Aufzeichnungen u. Versuchsprotokollen d. Autors bearbeitet u. herausgegeben v. O. Schmiedeberg. Leipzig 1896.

[2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 165 (1898). D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 524 (1898), **32**, 197 (1901). N. Morkowin, Zeitschr. f. physiol. Chem **28**, 313 (1899). Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 94 (1902). Zusammenstellung A. Kossel, Biochem. Centralbl. **5**.

[3]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 94 (1902).

scher Lösung Niederschläge mit phosphorwolframsaurem sowie pikrinsaurem Natrium und Ferrozyankalium. Sie lösen frisch gefälltes Kupferhydroxyd mit violettroter Farbe (Biuretreaktion). Sie werden gefällt durch Sublimat und Silbernitrat. Die Silberfällung wird durch Barythydrat nicht zerlegt. Mit Millons Reagens gibt nur Zyklopterin eine Reaktion. Protamine bilden nach Zusatz von Ammoniak mit echten Eiweißstoffen, Albumosen und nukleinsaurem Natrium Niederschläge, von denen die mit den Eiweißstoffen entstehenden eine weitgehende Ähnlichkeit mit Histonen (s. u.) haben [1]).

Die Protamine drehen links

Skombrinsulfat	$[\alpha]_D$	— 71,8 bis	72,2
Klupeinsulfat		— 83,1 „	85,5
Salminsulfat		— 80,8	
Sturinsulfat		— 58,8 „	60,0

Durch halbstündiges Kochen mit 10%iger Schwefelsäure entstehen aus den Protaminen die Protone [2]). Sie geben eine rein rote Biuretreaktion, besitzen kein Eiweißfällungsvermögen und haben ein geringeres Drehungsvermögen als die Protamine.

Durch mehrstündiges Kochen mit 33% Schwefelsäure werden die Protamine vollkommen in kristallinische Produkte aufgespalten. Hierbei entsteht aus allen Protaminen in verhältnismäßig großer Menge Arginin (s. S. 296), daneben entstehen in wechselnder Menge Histidin, Lysin, Prolin, Alanin, Valin, Leuzin, Tyrosin, anscheinend auch Tryptophan [3]). Von den Produkten, die bei der Spaltung echter Eiweißstoffe entstehen, sind bisher nicht gefunden worden Glykokoll, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin, Zystin. Es fehlt den Protaminen außer dem Schwefel auch die Kohlehydratgruppe. Durch Pepsin werden die Protamine nicht verändert [4]). Durch länger dauernde Wirkung des Extraktes der Darmschleimhaut entsteht aus dem Klupein eine protonartige Substanz (β-Klupeon), welche bei der Säurespaltung weniger Arginin als das Klupein, aber reichlich Ornithin liefert [5]). Es scheint also, ähnlich wie durch Arginase aus freiem Arginin, hier durch ein Ferment der Darmschleimhaut die Gruppe $NH_2 \cdot C(NH)$ von dem Ornithinrest abgelöst zu werden.

Durch Trypsin werden die Protamine, sowie die Protone unter Bildung von Arginin, Histidin und Lysin gespalten. Doch wird hierbei nicht die Gesamtmenge der Basen in Freiheit gesetzt. Aus dem Sturin bildete sich neben den Basen ein kristallinisches Produkt, das möglicherweise aus 1 Molekül Histidin und 2 Molekülen Lysin bestand, also vielleicht zu den Polypeptiden (Kyrinen) gehörte.

---

[1]) A. Kossel, Deutsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 7. Andrew Hunter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 526 (1907).

[2]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 94 (1903).

[3]) A. Kossel-H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 342, 347 (1905); **41**, 407 (1904).

[4]) A. Kossel-A. Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 190 (1898).

[5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 140 (1902).

Für die Bildung der Protamine bei der Spermatogenese des Lachses ist eine Beobachtung von Miescher von besonderer Bedeutung geworden. Wenn der Lachs zur Laichzeit in den Flüssen hinaufsteigt, so nimmt er keine Nahrung zu sich. Während dieser Zeit entwickeln sich, wie Miescher fand, die Geschlechtsorgane unter gleichzeitigem Schwund, also auf Kosten der Muskulatur. Bestimmt man [1]) die Menge der Basen — Arginin, Histidin, Lysin —, die in den Muskeln des Lachses vor der Entwickelung der Testikel enthalten sind, und vergleicht sie mit der Menge des Protamins, das sich nach der Entwickelung des Spermas im Testikel findet, so ergibt sich, daß die Menge der ersteren ausreicht, um das Protamin des Spermas zu liefern. Man muß sich also vorstellen, daß bei der Bildung der Spermatozoen die Eiweißkörper des Muskels dem Hoden zugeführt werden. Hier werden Aminosäuren- und andere Gruppen abgespalten, es bleibt ein Kern, der die wesentlichen Bestandteile der Protamine enthält und in diese umgewandelt wird. Als Zwischenprodukte entstehen hierbei Stoffe, die zu der im folgenden Abschnitt zu besprechenden Gruppe der Histone gehören.

Ähnlich wie beim Lachs liegen die Verhältnisse beim Hering [2]) und vermutlich auch beim Frosch. Auch hier geht mit der Entwickelung der Geschlechtsorgane ein Schwund der Muskulatur einher, die durchscheinend und dem Anschein nach wie beim Hering wasserreicher wird.

Histone.

Die Histone [3]) sind, ähnlich den Protaminen, basische Stoffe, die zwar verwickelter als diese, aber einfacher, als die echten Eiweißstoffe zusammengesetzt sind.

Sie finden sich in den Kernen der roten Blutkörperchen der Vögel, in den unreifen Testikeln des Lachses (Salmon) und der Makrele (Skombron), ferner statt des Protamins in den Testikeln einiger Gadusarten und in den reifen Spermatozoen des Seeigels. Von den Organen der Säugetiere enthält nur die Thymusdrüse ein Histon. In Leber, Niere, Pankreas vom Rind, sowie in den Testikeln der Säugetiere sind keine Histone oder histonähnliche Substanzen enthalten. Zu den Histonen hat man auch den Eiweißkörper des Hämoglobins, das Globin [4]) gerechnet.

Zur Darstellung von Histon extrahiert man die Organe entweder unmittelbar mit verdünnter Salzsäure oder behandelt sie zuvor zur Entfernung gewisser Eiweißstoffe mit verdünnter Kochsalzlösung.

---

1) F. Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 107 (1907).

2) F. H. Milroy, Mitteilung auf d. intern. Physiologenkongreß Heidelberg 1907.

3) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 511 (1884). Ivar Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 463 (1899); **30**, 508 (1900). Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 189 (1902). A. Fleroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 307 (1899).

4) Fr. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 449 (1898).

Aus der filtrierten salzsauren Lösung scheidet man das Histon durch entsprechend verdünntes Ammoniak oder Natronlauge ab.

Die Histone werden bei einem gewissen Salzgehalt der Lösung durch Erwärmen abgeschieden, ohne sich hierbei zu verändern, also ohne zu koagulieren; auch beim Sättigen mit Kochsalz und anderen Salzen schon in der Kälte.

Ähnlich den Albumosen geben sie mit Salpetersäure eine Fällung, die sich beim Erwärmen löst und beim Erkalten wieder erscheint. Ihre Basizität ist anscheinend nur eine geringe. Aus ihren salzartigen Verbindungen werden sie durch verdünntes Ammoniak ausgeschieden; der Niederschlag ist bei Abwesenheit von Ammoniaksalzen im Überschuß des Ammoniaks löslich. Durch Alkaloidreagentien werden die Histone gefällt und zwar nicht nur, wie die anderen Eiweißkörper aus saurer, sondern ähnlich, wie die Protamine, schon aus neutraler Lösung. Sie geben wie diese mit phosphorwolframsaurem, phosphormolybdänsaurem und pikrinsaurem Natrium, sowie Ferrozyankalium Fällungen.

Sie gleichen auch den Protaminen in ihrer Fähigkeit mit Eiweißstoffen in Wasser unlösliche Verbindungen zu bilden. Letztere lösen sich in verdünnten Alkalien. Mit Nukleinsäure bilden sie salzartige Verbindungen, die durch Eiweiß nicht zerlegt werden.

Alle Histone geben eine schöne Biuret- und starke Xanthoproteinsäurereaktion, das Skombron auch Millons Reaktion, die Tryptophanreaktion ist schwach, die Molischschen Proben sind negativ.

Elementare Zusammensetzung der Histone.

	C	H	N	S
Salmon	51,2	7,6	17,6	
Skombron	49,8	7,2	19,8	0,8
Thymushiston	52,3	7,5	18,3	0,6
Globin aus Hämoglobin	54,9	7,2	16,9	0,4
Histon aus Gänseblutkörperchen . .	52,3	7,2	18,5	0,5

In ihrer Struktur stehen die Histone zwischen den Protaminen und den echten Eiweißstoffen. Beim Kochen mit Säuren liefern sie eine verhältnismäßig große Menge von basischen Bestandteilen, daneben aber auch Ammoniak und dieselben Aminosäuren wie die echten Eiweißstoffe, unter diesen auch Zystin.

Aus 100 Teilen Histon[1]) entstehen, und zwar aus Histon von

	Lota-Testikel	Gadus-Testikel	Thymus		Globin
Ammoniak	0,66	0,74	1,66		
Histidin	2,85	2,34	1,21	1,5	10,96
Lysin	3,17	8,30	7,7	6,9	4,28
Arginin	12,00	15,22	14,4	15,5	5,42

[1]) R. Ehrström, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 354 (1904). A. Kossel-F. Kutscher, ebenda **31**, 191 (1900). E. Abderhalden, ebenda **37**, 493 (1903).

An Aminosäuren entstehen aus 100 Teilen Histon von

	Thymus [1]	Globin [2]		Thymus [1]	Globin [2]
Glykokoll	0,5		Zystin	vorhd.	0,31
Alanin	3,46	4,19	Serin		0,56
Leuzin	11,8	29,04	Oxyprolin		1,04
Prolin	1,46	2,34	Tryptophan		vorhd.
Phenylalanin	2,20	4,24			
Glutaminsäure	0,53	1,73			
Asparaginsäure	vorhd.	4,43			
Tyrosin	5,20	1,33			

Aber die Menge des Schwefels ist gering, ebenso anscheinend auch die der tryptophanbildenden Gruppe; es fehlen die Gruppen, welche die Molischsche Reaktion geben.

Die Histone aus den unreifen Testikeln, sowie das Histon der Thymus zeigen eine gewisse Übereinstimmung in dem Mengenverhältnis der Basen, die aus ihnen bei der Hydrolyse entstehen. Das Globin des Blutes scheint aber nach der angeführten Analyse eine ganz andere Zusammensetzung zu haben als die anderen Histone.

Von Pepsin und Trypsin werden die Histone gespalten, das Erepsin wirkte auf Thymushiston nur sehr langsam, auf Globin gar nicht.

Die einfachen, phosphorfreien Eiweißstoffe.

Die einfachen, phosphorfreien Eiweißstoffe sind hochmolekulare Stoffe, die aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel bestehen. Sie zersetzen sich leicht beim trockenen Erhitzen, wie auch die anderen Eiweißstoffe und verbreiten hierbei den Geruch nach verbranntem Horn oder Federn. Sie zeigen eine Reihe charakteristischer Reaktionen und werden durch Säuren, Alkalien und Enzyme in eine größere Anzahl bereits erwähnter stickstoff-, zum Teil auch schwefelhaltiger, kristallinischer Produkte zerlegt.

Man trennt die einfachen, phosphorfreien Eiweißstoffe auf Grund ihrer Löslichkeit und des Verhaltens ihrer Lösungen zu Salzen in Albumine und Globuline.

a) Eigenschaften der Albumine und Globuline.

Albumine sind in Wasser löslich. Globuline sind in Wasser unlöslich, lösen sich aber in den verdünnten Lösungen der Neutralsalze. Sie scheiden sich aus diesen Lösungen ab, wenn man sie mit Magnesiumsulfat sättigt. Auch durch Ammoniumsulfat werden sie leichter ausgesalzen, als die Albumine.

---

[1] E. Abderhalden-P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 278 (1904).

[2] Dieselben, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 484 (1903). D. Lawrow, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 101 (1901).

Zu den Albuminen gehört das Ovalbumin, das neben einem Mukoid den wesentlichen Bestandteil des Eiereiweißes ausmacht. Die Blutflüssigkeit, das Blutplasma, enthält das Serumalbumin zusammen mit zwei Globulinen, dem Serumglobulin und dem Fibrinogen. Letzteres ist ausgezeichnet durch den Übergang in einen unlöslichen Eiweißstoff, Fibrin, das sich aus dem Fibrinogen unter dem Einfluß eines, im Blute außerhalb der Ader entstehenden Fermentes bildet. Diese drei Eiweißkörper: Serumalbumin, Fibrinogen und Serumglobulin finden sich auch in der Lymphe, d. h. der Flüssigkeit, welche die Zellen der tierischen Gewebe umspült.

In geringer Menge ist ein Albumin — Laktalbumin — und ein Globulin — Laktoglobulin — in der Milch enthalten neben dem für diese charakteristischen Eiweißstoffe, dem Kasein.

Zu den Globulinen rechnet man die Eiweißstoffe der Muskelzellen, das Myosinogen und das Myogen, die ähnlich dem Fibrinogen, anscheinend unter dem Einfluß von Fermenten, gerinnen.

Auf dem verschiedenen Verhalten zu Salzen beruht die Möglichkeit, Albumine und Globuline voneinander zu trennen.

Unterwirft man das Blutserum, welches, nachdem sich bei der Gerinnung das Fibrinogen als Fibrin abgeschieden hat, noch Serumalbumin und Serumglobulin enthält, der Dialyse, so diffundieren in die umgebende Flüssigkeit die „kristalloiden“ Stoffe, die „kolloidalen“ Eiweißkörper können wegen der Größe ihres Moleküls (s. u.) die Membran nicht durchdringen. Wird das Serum hierdurch allmählich salzfrei, so fällt ein Teil des Serumglobulins aus. Das Serumalbumin bleibt in Lösung und mit ihm ein Teil des Globulins, der sich erst auf Zusatz einer sehr verdünnten Säure oder durch Sättigen mit Magnesiumsulfat abscheidet[1]).

Aus dem Blutplasma und dem Blutserum lassen sich durch Magnesiumsulfat die Globuline vollständig aussalzen, das Serumalbumin bleibt gelöst[2]).

Auch Kaliumazetat wird zum Aussalzen der Globuline benutzt[3]).

Die löslichen Bestandteile der Linse des Auges, α- und β-Kristallin, werden aus der konzentrierten Lösung durch Magnesiumsulfat bei 30^0 fast vollständig gefällt, nicht durch Chlornatrium (vgl. Vitellin).

Durch Salze lassen sich auch die Globuline voneinander trennen. Fibrinogen wird z. B. durch Zusatz von etwas mehr als dem gleichen Volumen einer gesättigten Kochsalzlösung aus dem Blutplasma ausgefällt, Serumglobulin und Serumalbumin bleiben in Lösung.

Das Myosinogen, einer der gerinnbaren Eiweißkörper des frischen Muskels wird durch Salze leicht gefällt und zwar durch $15-25\,\%$ Chlornatrium, $30-50\,\%$ Magnesiumsulfat, $12—24\,\%$ Ammonsulfat. Ein anderer Teil des Muskeleiweißes, der die Hauptmasse bildet und

---

[1]) O. Hammarsten s. u. E. Markus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 559 (1899).

[2]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413 (1878), **18**, 38 (1878), **19**, 563 (1879). Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 347 (1896).

[3]) O. Porges u. K. Spiro, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 277 (1903). E. Freund u. J. Joachim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 407 (1902).

als Myogen bezeichnet wird, ist in Wasser ziemlich löslich und wird erst beim Sättigen der Lösung mit Chlornatrium oder Magnesiumsulfat, und nicht einmal vollständig, gefällt.

Serumglobulin und Myogen zeigen ihre Verschiedenheit im Verhalten zu Ammonsulfat. Ersteres beginnt zu fallen, wenn die Lösung 12—15% Ammonsulfat enthält und ist vollkommen ausgefallen bei 19—24%, letzteres beginnt erst bei 26—27% sich auszuscheiden und ist erst bei annähernd 40% vollkommen ausgefallen.

Zur Trennung und Charakterisierung der Eiweißstoffe ist besonders von F. Hofmeister und seinen Schülern die fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat[1]) benutzt worden.

Fraktionierte Fällung der Eiweißkörper mit Ammonsulfat nach F. Hofmeister. Man stellt in folgender Weise die Ammonsulfatmenge fest, die erforderlich ist, um in einem Gemenge von Eiweißstoffen die Abscheidung eines Eiweißstoffes einzuleiten (untere Fällungsgrenze) und diejenige, bei welcher die Abscheidung des Eiweißstoffes eine vollständige ist (obere Fällungsgrenze): Eine Bürette wird mit einer gesättigten Lösung von schwefelsaurem Ammoniak (in 100 ccm 52 g kristallisiertes Salz) gefüllt, eine zweite mit destilliertem Wasser. Dann bringt man in eine Reihe von Reagensgläsern je 2 ccm der Eiweißlösung, setzt zum ersten 7 ccm Wasser und 1 ccm Ammonsulfatlösung und schüttelt um, zum zweiten 6,8 ccm Wasser und 1,2 Ammonsulfat, zum dritten 6,6 ccm Wasser und 1,4 ccm Ammonsulfat usw. Man läßt die Gemische bis zum folgenden Tage stehen. Die Flüssigkeit in den ersten Reagensgläsern ist klar geblieben, mit zunehmender Konzentration des Ammonsulfats hat sich ein allmählich stärker werdender Niederschlag abgeschieden. Die Konzentration bei welcher sich der erste geringe Niederschlag abgesetzt hat, ist die untere Fällungsgrenze. Man filtriert nun durch kleine trockene Filter in trockene Reagensgläser und setzt zu je 5 ccm des betreffenden Filtrats weiter 0,2 Ammonsulfatlösung. In demjenigen Reagensglase, in welchem die Flüssigkeit bis zum folgenden Tage klar bleibt, war der betreffende Eiweißkörper vollkommen ausgefällt — obere Fällungsgrenze.

Beispiel: 100 ccm Flüssigkeit (Blutplasma) enthalten Ammonsulfat:

	Fibrinogen	Serumglobulin	Serumalbumin
untere Fällungsgrenze . . .	7,8—9,9	12,6—15,2	33,5
obere „ . . .	11,0—12,5	18,8—24,1	47,2

Aus den Salzlösungen scheiden sich eine Anzahl Albumine und Globuline in schönen, charakteristischen Kristallen ab.

Die Kristallisation der Albumine[2]) erfolgt aus Lösungen von Ammonsulfat beim langsamen Verdunsten.

Darstellung von kristallisiertem Serumalbumin[3]). Blutserum vom Pferde wird zur Entfernung der Globuline mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt. Zum Filtrat fügt man auf 100 ccm 6,8—7,5 ccm verdünnte (etwa 1/5 Normal) Schwefelsäure, die mit Ammonsulfat halbgesättigt ist, d. h. soviel, daß eine leichte Trübung (Opaleszenz) eintritt. Läßt man diese Lösung ruhig stehen, so erfolgt innerhalb 24 Stunden reichliche Kristallisation. Man filtriert die Kristalle ab und kristallisiert sie wiederholt um, indem man sie in Wasser löst, zur Lösung gesättigte Ammonsulfatlösung bis zur

---

[1]) G. Kauder - J. Pohl, Arch. f. experim. Path. **20**, 411, 426 (1886). W. Reye, Über Nachweis u. Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Diss. Straßburg 1898.

[2]) Hans Th. Krieger, Darstellung kristallisierten tierischen Eiweißes. Inaug.-Diss. Straßburg 1899. Fr. N. Schulz, Die Kristallisation von Eiweißstoffen. Jena 1901. Th. B. Osborne, Kristallisierte vegetabilische Proteide in V. Grießmayer, Die Proteide der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen. Heidelberg 1897.

[3]) A. Gürber - A. Michel, Würzburg. Verhandlung., N. F. **29**, 117, 1895.

Trübung hinzufügt, die Trübung durch vorsichtigen Zusatz von Wasser zum Verschwinden bringt und stehen läßt.

In ähnlicher Weise wird auch ein Albumin aus dem Weißen des Hühnereis kristallisiert erhalten (F. Hofmeister)[1]).

Die Kristalle des Serumalbumins bilden prächtige, bis 1 mm lange hexagonale Prismen, auf deren einer Endfläche eine Pyramide

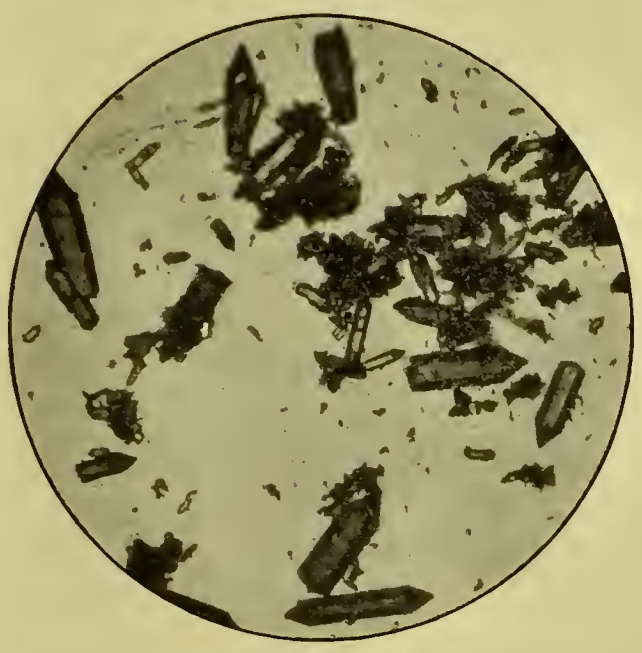


Fig. 41. Serumalbumin (A. Gürber).

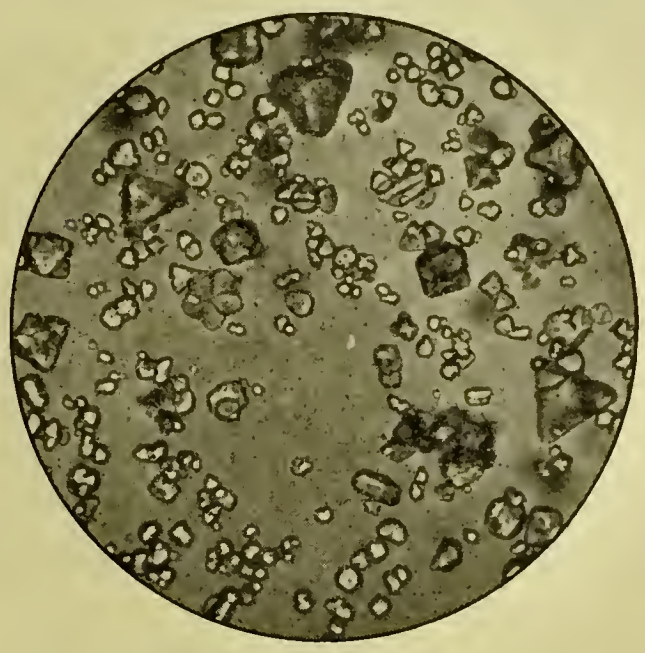


Fig. 42. Edestin.

aufgesetzt ist (s. Fig. 41). Sie sind positiv doppelt brechend. Eieralbumin und Laktalbumin erhält man meist in Nadeln und Plättchen oder schmalen Prismen. Diese Kristalle gehören anscheinend alle demselben Kristallsystem an [hexagonal-pyramidale Klasse, Tetartomorphie[2])].

Durch Behandeln mit Alkohol werden die Kristalle, ohne ihre Form zu verändern, in Wasser unlöslich (vgl. Parahämoglobin S. 620) und lassen sich dann durch Waschen mit Wasser von Ammonsulfat befreien. Diese Pseudomorphosen sind ebenso wie die ursprünglichen Kristalle mit Anilinfarben u. a. färbbar.

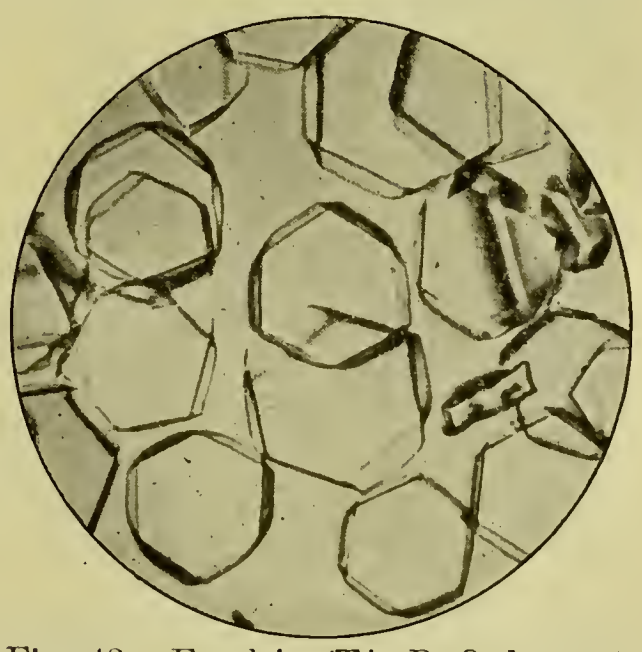


Fig. 43. Exzelsin (Th. B. Osborne).

Von den Globulinen sind bisher vorwiegend gewisse pflanzliche Globuline kristallisiert erhalten worden. Am leichtesten zugänglich ist das Edestin. Es ist in einer Reihe von Samen enthalten. Man erwärmt die entfetteten Samen, z. B. Hanfsamen mit verdünnter Kochsalzlösung, und filtriert. Beim Erkalten scheidet sich

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 165 (1890); **16**, 187 (1891). S. Gabriel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 456 (1891). F. Gowland-Hopkins, The Journ. of Physiol. **25**, 306 (1900). St. Bondzýnski und L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 1 (1894). Leo Langstein, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 83 (1902).

[2]) A. Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 575 (1899).

der Eiweißstoff in hübschen mikroskopischen Oktaedern ab (s. Figur 42). Das Exzelsin aus Bertholletia excelsa kristallisiert in schönen hexagonalen Kristallen des regulären Systems[1]) (s. Fig. 43).

Ein gut kristallisierendes Globulin findet sich in den Eiern des Eierstocks vom Reh[2]). Die Kristalle erscheinen in der Flächenprojektion am häufigsten als Sechsecke. Sie zeigen keine Doppelbrechung und gehören demnach dem regulären System „und zwar wahrscheinlich pentagonal hemiedrischen Formen“ an.

Die Kristallisierbarkeit der Eiweißkörper ist insofern von prinzipieller Wichtigkeit, als durch sie der früher aufgestellte Gegensatz zwischen kolloidalen und kristalloiden Stoffen unhaltbar wird. Auch die Körper, deren Lösungen wegen des großen Moleküls der Eiweißstoffe kolloidalen Charakter haben, sind kristallisierbar und wie andere chemische Körper einheitliche Individuen. Die Kristallisation bildet ein wertvolles Hilfsmittel für ihre Reinigung.

Die elementare Zusammensetzung der Albumine und Globuline zeigt folgende Tabelle:

Eiweißstoffe	C	H	O	N	S
Serumalbumin krist.[3]) . .	52,9—53,1	6,9—7,1	22,0—22,3	15,7—15,9	1,82—1,94
Ovalbumin krist.[4])	52,2—52,7	7,1—7,4	22,9—23,9	15,2—15,5	1,23—1,62
Laktalbumin amorph.[5]) . .	52,2	7,2	23,1	15,8	1,73
Serumglobulin[6])	52,7	7,0	23,3	15,8	1,10
Thyreoglobulin[7])	52,2—52,8	6,7—7,0	22,0—22,6	15,9—16,7	1,8—2,0
Fibrinogen[8])	52,9	6,9	22,3	16,7	1,25
Myosinogen[9])	52,7	6,9	22,2	16,2	1,03
Myosin[10])	52,8	7,1	22,2	16,8	1,26
α-Kristallin[11])	52,83	6,94	23,0	16,7	0,56

Die verschiedenen Albumine zeigen also nur geringe Unterschiede, die besonders beim Ovalbumin mit der Schwierigkeit zusammenhängen, das Albumin von anderen, neben ihm befindlichen Eiweißkörpern vollständig zu befreien.

Das aus stark verdünntem Blutserum durch Essigsäure gefällte Serumglobulin enthält etwas weniger Schwefel und etwas mehr Wasserstoff, als das Serumalbumin.

---

1) Maschke, Journ. f. prakt. Chem. **74**, 436 (1858). Thomas B. Osborne und S. H. Clapp, The americain Journ. of Physiol. **19**, 53 (1907).

2) V. v. Ebner, Centralbl. f. Physiol. **15** (1901), 161.

3) A. Michel, Fr. N. Schulz, Abderhalden, K. V. Starke, Jahresber. f. Tierchem. **11**, 17.

4) F. Hofmeister, H. Bondzyński, F. Gowland Hopkins.

5) John Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 460 (1885).

6) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **19**. W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 394 (1905).

7) Ad. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899), **32**, 121 (1901).

8) Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **22**, 431 (1880).

9) O. v. Fürth, Arch. f. experim. Pathol. **36**, 231 (1895).

10) W. Kühne - R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 358 (1889).

11) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 92 (1894).

Das Fibrinogen ist stickstoffreicher als Serumalbumin und Serumglobuliu. Eine diesem sehr ähnliche Zusammensetzung hat das Myosinogen und das aus ihm entstehende Myosin.

Durch einen auffallend geringen Schwefelgehalt ist das α-Kristallin der Kristallinse ausgezeichnet.

Die Zusammensetzung einiger, zum Teil kristallisierender, pflanzlicher „Globuline“ zeigt die Tabelle auf Seite 662 [1]).

Der Stickstoffgehalt dieser pflanzlichen Eiweißstoffe ist auffallend hoch, ihr Schwefelgehalt geringer und auch der Kohlenstoffgehalt zum Teil wesentlich niedriger als bei den tierischen Globulinen. Sie unterscheiden sich von diesen auch noch in anderer Weise, z. B. durch das Fehlen der Molischschen Reaktion, bilden also eine Gruppe für sich.

Die bei der Elementaranalyse gewonnenen Zahlen, im besonderen den Schwefelgehalt kann man der Berechnung des Molekulargewichts der Eiweißkörper zugrunde legen. Das Molekulargewicht der Eiweißkörper ist ein großes. Nimmt man an, daß im Eiweißmolekül nur 1 Atom Schwefel enthalten ist, so erhält man folgende Zahlen:

	S %	Mol.-Gew.
Serumalbumin	1,89	1700
Eieralbumin	1,3	2460
Globulin	1,38	2320
Edestin	0,87	3680

Diese Zahlen sind aber nur annähernde Minimalwerte. Wäre es richtig, daß aus dem Eiweiß zwei verschiedene Zystine entstehen, so sind die Formeln zu verdoppeln, die Moleküle können aber auch ein höheres Vielfaches sein.

Die Größe des Moleküls bedingt den kolloidalen Charakter der Eiweißlösungen. Die „Lösungen“ sind häufig opaleszent. Nur ein mehr oder weniger großer Teil der Eiweißmoleküle ist wirklich gelöst, ein anderer suspendiert. Letzterer bewirkt, daß das auf die Lösung fallende Licht in ihr zerstreut wird.

Die Lösungen filtrieren, auch wenn sie stark getrübt erscheinen, durch die gewöhnlichen Papierfilter, ohne daß die Trübung geringer wird. Sie vermögen aber nicht oder nur sehr wenig durch tote tierische Membranen oder Pergamentpapier zu diffundieren.

Ähnlich anderen kolloidalen Lösungen zeigen die Eiweißlösungen die für sie so charakteristische Eigenschaft der Koagulation. Erwärmt man z. B. eine verdünnte, mit Essigsäure schwach angesäuerte und filtrierte Lösung von Hühnereiweiß, so trübt sich die Lösung allmählich mehr und mehr, und bei etwa 56—59 ° C scheidet sich das Eiweiß in Flocken aus. Ob eine Ausflockung eintritt oder nicht, sowie die Temperatur, bei der sie eintritt, hängt ab von der Reaktion, dem Salzgehalt und der Konzentration der Lösung; sie ist für verschiedene Eiweißkörper verschieden.

1) Siehe V. Grießmayer, Die Proteide d. Getreidearten. Heidelberg 1897, S. 295.

Pflanzliche Globuline.

	Edestin	Amandin	Korylin	Exzelsin	Avenalin	Konglutin
Kohlenstoff	51,65	51,30	50,72	52,18	52,18	51,00
Wasserstoff	6,89	6,90	6,86	6,92	7,05	6,90
Stickstoff	18,75	19,32	19,17	18,30	17,90	17,90
Schwefel	0,85	0,44	0,83	1,06	0,53	0,40
Sauerstoff	21,86	22,04	22,42	21,54	22,34	23,71
Salzlösung, gesättigt mit Chlornatrium	keine Fällung	keine Fällung	keine Fällung	keine Fällung	vollständige Fällung	keine Fällung
Magnesiumsulfat	vollständige Fällung	teilweise Fällung	teilweise Fällung	geringe Fällung	vollständige Fällung	keine Fällung
10% Salzlösung beim Erwärmen						
Trübung	88°	75°	80°	70°	keine Koagulation	Spur Gerinnung bei 99°, beim Abkühlen Gallerte.
Flocken	95°	80°	99°	84°		
Gefällt durch Dialyse:	Oktaeder oder Sphäroide pulv.	Sphäroide, schleimig.	Sphäroide, pulverf.	Hexagonale Platten oder Sphäroide, pulv.	Sphäroide, pulverf.	Sphäroide, plast. Masse.
Gefunden in dem Samen von:	Hanf. Rizinus. Kürbis. Flachs. Baumwolle. Weizen. Roggen. Gerste. Mais. Kokosnuß.	Mandel. Pfirsich.	Walnuß. Haselnuß.	Brasilnuß.	Hafer.	Lupine.

Serumalbumin[1]) gerinnt in möglichst salzarmer Lösung nicht;	
nach Zusatz einer geringen Menge von Säure bei . . .	46–48°
nach Zusatz einer sehr geringen Menge von Erdalkalien oder etwa 1% Chlornatrium gegen	56°
in einer Lösung von 5% Chlornatrium bei	75—90°
Fibrinogen[2]) gerinnt in einer Lösung von 10% ClNa . bei	52—56°
Serumglobulin[2]) . . . . . „	75° (60—80°)
Myosinogen[3]) . . . . . „	47—50°
Myogen[3]) . . . . . „	56—65°
α-Kristallin der Linse[4]). . . . . „	72°
β-Kristallin „ „ . . . . . „	63°

Der Einfluß, den Säuren und Alkalien auf die Gerinnung haben, erklärt sich daraus, daß Albumine und Globuline, wie alle Eiweißstoffe den Charakter von amphoteren Elektrolyten besitzen. Sie bilden ähnlich den Aminosäuren sowohl mit Säuren[5]) wie mit Basen salzartige Verbindungen.

Die Stärke der Basizität ist für dialysierte Hühnereiweißlösungen mit Hilfe der Leitfähigkeit bestimmt worden. Sie ist 1,87 mal so groß als die des Glykokolls, 3,5 mal so groß als die des Asparagins, 6,02 mal größer als die der Asparaginsäure und 74,2 mal geringer als die des Anilins[6]).

Nach anderen Bestimmungen[7]) „bindet“ 1 g Serumalbumin — unter bestimmten Bedingungen — 204 mg, Ovalbumin 234 mg, Edestin 212 mg HCl. Die oben erwähnten Albuminkristalle sind Sulfate. Benützt man zur Darstellung der Eiweißkristalle statt schwefelsauren Ammoniaks selensaures Ammoniak, so erhält man Selenate[8]). Die Kristalle des Edestins sind die Hydrochlorate[9]).

Da die Basizität der Eiweißkörper nur schwach ist, unterliegen die Lösungen ihrer Salze einer entsprechenden hydrolytischen Dissoziation.

Die Verbindungen des Eiweißes mit Säuren sind bei Gegenwart von Salzen in Wasser schwerer löslich, als bei Abwesenheit von Salzen: Das in Wasser vollkommen lösliche Serumalbumin wird z. B. aus der mit Magnesiumsulfat gesättigten Lösung durch 1‰ Essigsäure gefällt[10]).

Die Verbindungen des Eiweißes mit Säuren gerinnen bei Anwesenheit einer gewissen Menge von Wasserstoffionen durch Er-

---

1) K. V. Starke, Jahresber. f. Tierchem. **11**, 17. J. Starke, Sitzungsberichte d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1897. L. Moll, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 563 (1904).

2) O. Hammarsten a. a. O.

3) O. v. Fürth a. a. O.

4) C. Th. Mörner a. a. O.

5) A. Danilewsky, Centralbl. f. med. Wissensch. 1880, S. 929. O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 489 (1896), u. H. Krieger **40**, 95 (1900). L. v. Rhorer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 368 (1902). Karl Spiro-W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 233 (1898). Th. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 240 (1901) u. a.

6) John Sjöqvist, Skand. Arch. **5**, 278 (1895); **6**, 255 (1895).

7) W. Erb, Zeitschr. f. Biol. **41**, 309 (1901).

8) A. Gürber, Centralbl. f. Physiol. **19** (1905), 314.

9) Th. B. Osborne, Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900) 46.

10) J. E. Johansson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 310 (1885).

wärmen nicht. Die Koagulation tritt aber bei Anwesenheit einer gewissen Menge von Neutralsalz ein.

Als Basen werden die Eiweißkörper durch die Alkaloidreagentien gefällt, jedoch wegen der Schwäche der Basizität nur aus saurer Lösung, also durch Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Ferrozyankalium, Essigsäure und Gerbsäure, Pikrinsäure.

Der Säurecharakter tritt deutlich in den Globulinen hervor. Das Serumglobulin läßt sich durch verdünnte Essigsäure, zum Teil schon durch Kohlensäure, aus seinen Lösungen abscheiden. Der Niederschlag löst sich in sehr verdünntem Alkali, die Lösung gibt bei Zusatz von Chlorkalzium einen Niederschlag, der 0,55—0,63 % Ca enthält[1]).

Auch Myosin und Fibrinogen sind im Blute bezw. Muskel als Alkali- oder Erdalkaliverbindung enthalten[2]). Sie lassen sich aus ihren Lösungen durch sehr verdünnte Säuren ausfällen. Auch diese Alkaliverbindungen unterliegen der Hydrolyse. Globuline, die als Alkaliverbindungen in verdünnter Salzlösung löslich sind, können durch andauernde Wirkung von Wasser unlöslich werden.

Die durch Säuren erzeugten Niederschläge lösen sich in den salzarmen Lösungen leicht wieder in Alkalien sowie im Überschuß der Säure auf, indem sich in letzterem Falle der Basencharakter des Eiweißes geltend macht, ebenso auch die durch Hydrolyse unlöslich gewordenen Globuline[3]).

Ob und wie mit diesen Verhältnissen die Löslichkeit der Albumine und Globuline in Salzen und ihre Fällbarkeit durch Neutralsalze zusammenhängt, läßt sich bisher noch nicht übersehen, ebensowenig der Einfluß, den Salze auf die Koagulation durch Erwärmen haben.

Mit den Metallsalzen bilden Albumine und Globuline teils in Wasser unlösliche Metallverbindungen, teils komplexe Verbindungen, die noch den Charakter von Säuren haben und mit den Alkalien lösliche Salze liefern, sich aber auch in Säuren lösen können[4]).

Auch mit organischen Basen mannigfachster Art, zu denen auch die früher erwähnten Protamine und Histone gehören, vereinigen sich Albumine und Globuline zu salzartigen, in Wasser unlöslichen, in Alkalien löslichen Verbindungen.

Ein biologisch interessantes Kupferalbuminat ist das Hämozyanin[5]). Es findet sich im Blute zahlreicher Mollusken (Lamellibranchier, Gastropoden, Kephalopoden) und Arthropoden (Krustazeen, Skorpioneen, Araneiden) und dient wie das Hämoglobin den Zwecken der Atmung.

---

[1]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 394 (1905).

[2]) Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 158 (1881). Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896).

[3]) Th. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 225 (1901).

[4]) O. Loew, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **31**, 401 (1883). Leo Schwarz, Arch. f. experim. Pathol. **35**, 437 (1895). E. Harnack, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 3745 (1890). Br. Werigo, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 127 (1891). Th. B. Osborne-J. F. Harris, Am. Journ. of physiol. **14**, 151 (1905).

[5]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 370 (1901); **43**, 290 (1904).

Das Hämozyanin scheidet sich ähnlich wie Ovalbumin oder Serumalbumin aus dem zentrifugierten mit Essigsäure angesäuerten Oktopusblut kristallinisch ab, wenn man es mit gesättigter Ammonsulfatlösung bis zur Trübung versetzt. Aus seinen Lösungen läßt es sich durch verdünnte Säuren ausscheiden, die Fällung ist im Überschuß der Säuren leicht löslich. Es enthält 53,7 % C, 7,3 % H, 21,7 % O, 16,1 % N, 0,86 % S, 0,38 % Cu. Hämozyaninlösungen koagulieren bei 71 - 72° C. In diesen Lösungen sind keine Kupferionen enthalten, dagegen sind sie in den Lösungen nachweisbar, wenn der durch sehr verdünnte Salzsäure entstandene Niederschlag sich im Überschuß gelöst hat.

Bei der Spaltung des Hämozyanins mit Schwefelsäure entstehen Leuzin, Tyrosin, Glutaminsäure (?), Histidin, Lysin, Arginin (?).

Im blauen Hämozyanin ist der Sauerstoff ähnlich wie im Oxyhämoglobin locker chemisch gebunden. Er entweicht wie dort bei entsprechender Erniedrigung des Sauerstoffdruckes, beim Einleiten von Kohlensäure oder Kohlenoxyd und durch Reduktionsmittel. Das Sauerstoffbindungsvermögen des Hämozyanins ist erheblich geringer als das des Oxyhämoglobins. 1 g Hämozyanin bindet etwa 0,4 ccm Sauerstoff.

Die Eiweißstoffe sind optisch aktiv; ihre Lösungen drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links (vgl. S. 620, 624, 711).

	$[\alpha]_D$		$[\alpha]_D$
Ovalbumin krist.[1])	— 30,7°	Edestin[6])	— 41,3°
Serumalbumin krist.[2])	— 61,0°	Globulin a. Flachssamen	— 43,5°
Fibrinogen[3])	— 52,5°	Legumin a. Pferdebohnen	— 44,1°
Serumglobulin[4])	— 47,8°	Zein aus Mais	— 28,0°
α-Kristallin der Linse[5])	— 46,9°	Gliadin	— 92,3°
β- „ „ „	— 43,3°		

Zur qualitativen Prüfung auf „Eiweiß“, im besonderen auf Albumine und Globuline dienen die folgenden Reaktionen.

Eiweißreaktionen.

1. Beim Kochen und nachträglichen Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salpetersäure entsteht in Eiweißlösungen ein mehr oder wenig starker Niederschlag, in sehr verdünnten Lösungen nur eine Trübung. Der nachträgliche Zusatz der Säure ist erforderlich, wenn die Eiweißlösung alkalisch reagiert. In der heißen Lösung erfolgt im Augenblick der Neutralität Koagulation, das koagulierte Eiweiß ist in verdünnten Säuren schwer löslich.

2. Bei Zusatz von gesättigter Kochsalz- oder Glaubersalzlösung zu der mit Essigsäure stark angesäuerten Lösung entsteht ein Niederschlag, der beim Erwärmen sich nicht löst.

3. Schichtet man in einem Reagensglase über konzentrierte Salpetersäure eine Eiweißlösung, so bildet sich an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein weißer Ring (Hellers Probe).

4. Auf Zusatz von Essigsäure und etwas verdünnter Ferrozyankaliumlösung entsteht in Eiweißlösungen ein Niederschlag, der sich beim Erwärmen nicht löst.

---

[1]) F. Hoppe-Seyler, Starke, Gowland Hopkins a. a. O.
[2]) Michel a. a. O.
[3]) F. Mittelbach, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 289 (1894).
[4]) Léon Frédericq, Arch. de Biol. **1**, 457 (1880).
[5]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893).
[6]) Th. B. Osborne - Isaak F. Harris, The Journ. of the Am. chem. Soc. **25**, 842 (1903).

Eine Reihe anderer Reaktionen sind von Wichtigkeit, weil sie auf bestimmte Atomgruppen im Eiweiß hindeuten. Sie werden deshalb auch benutzt um zu prüfen, welche von diesen Atomgruppen in Eiweißabkömmlingen bezw. Vorstufen des Eiweißes enthalten sind.

Biuretreaktion. Die Eiweißlösung wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, beim tropfenweisen Zusatze sehr verdünnter Kupfersulfatlösung färbt sich die Flüssigkeit anfangs blaurot, bei weiterem Zusatz der Kupferlösung blau. Andere charakteristische Färbungen geben Kobalt und Nickelsulfat[1]). Die Reaktion ist bedingt durch Polypeptidgruppen (vergl. S. 305).

Xanthoproteinsäurereaktion. Eiweiß färbt sich beim Erwärmen mit konzentrierter Salpetersäure gelb, bei nachträglichem Zusatz von Alkali orange. Die Reaktion beruht auf der Bildung von Nitroderivaten aus den aromatischen und heterozyklischen Atomgruppen des Eiweißes[2]).

Millons Reagens, eine Lösung von Merkurinitrat oder Merkuriazetat und salpetriger Säure[3]) erzeugt in Eiweißlösungen einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen rot färbt. Die Reaktion beruht auf der Anwesenheit der tyrosinbildenden Gruppe im Eiweiß.

Reaktion von Adamkiewicz[4]). Eine Lösung von Eiweiß in Eisessig (Glyoxylsäure vergl. S. 539) nimmt beim Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure eine sehr schöne violette Farbe und schwache Fluoreszenz an und zeigt bei geeigneter Konzentration im Spektrum einen Absorptionsstreifen zwischen b und F. Die Reaktion ist bedingt durch die Tryptophangruppe des Eiweißes.

Reaktion von O. Neubauer-E. Rohde[5]). Zu der Eiweißlösung werden 5—10 Tropfen einer 5 %igen schwach schwefelsauren (10 %) Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd gefügt, dann läßt man vorsichtig unter häufigem Umschütteln konzentrierte Schwefelsäure bis zum Auftreten der rotvioletten Färbung zufließen. Die Lösung zeigt einen breiten verwaschenen Absorptionsstreifen im Orange etwa zwischen λ 615—570, einen zweiten undeutlich im Grün zwischen λ 550—540. p-Nitrobenzaldehyd in Substanz zur Eiweißlösung gefügt, gibt in entsprechender Weise eine grüne, Vanillin (5—10 Tropfen einer 5 %igen alkoholischen Lösung) eine sehr schöne rote Färbung. Diese Reaktionen beruhen ebenfalls auf der Anwesenheit der Tryptophangruppe.

Schwefelbleireaktion. Kocht man Eiweißlösungen mit Natronlauge und einem Tropfen Bleiazetatlösung, so bildet sich schwarzes Schwefelblei. Beim Übersättigen mit Salzsäure entweicht Schwefelwasserstoff. Die Reaktion ist bedingt durch die Zystingruppe.

Reaktion von Molisch. Setzt man zu einer kleinen Menge einer Eiweißlösung 1—2 Tropfen einer 10 %igen alkoholischen α-Naphtol- oder Thymollösung und dann allmählich unter Abkühlen etwa das doppelte Volumen konzentrierter Schwefelsäure, so färbt sich die Flüssigkeit blau bezw. violettrot. Die Reaktion wird bezogen auf „Kohlehydratgruppen“ des Eiweißmoleküls.

Reaktion von L. Liebermann[6]). Trockenes Eiweiß färbt sich beim Kochen mit rauchender Salzsäure blaurot.

---

1) John W. Pickering, The Journ. of Physiol. **14**, 347 (1893).

2) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 218 (1888).

3) C. J. Lintner, Zeitschr. f. angew. Chemie 1900, S. 707. W. Vaubel ebenda S. 1125. O. Nasse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 361 (1901). C. Fr. W. Krukenberg, Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw. 1885, II.

4) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 156 (1874). Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 161. Arch. f. experim. Pathol. **3**, 412 (1875). Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 389 (1885). Gowland Hopkins-Sydney W. Cole, The Journ. of Physiol. **27**, 418 (1901). E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 215 (1888). Thomas B. Osborne-J. F. Harris, The Journ. of the Americain chem. Soc. **25**, 853 (1903).

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 161 (1905).

6) Centralbl. f. med. Wissensch. 1887, Nr. 18, 321.

Abscheidung und Bestimmung von Eiweiß. Albumin und Globulin lassen sich meist aus der auf Lackmoidpapier neutral reagierenden (rotes Lackmoid nicht bläuenden, blaues nicht rötenden) Flüssigkeit durch Koagulation abscheiden. In anderen Fällen ist es zweckmäßig, vor dem Aufkochen die Flüssigkeit mit Essigsäure stark anzusäuren und etwas Kochsalz hinzuzusetzen. In anderen Fällen schlägt man die Eiweißkörper nieder durch Alkohol, durch Metallsalze, besonders die Azetate von Blei, Zink, Eisen, Kupfer oder aus stark salzsaurer Lösung durch Phosphorwolframsäure, oder Jodkaliumjodquecksilber, oder aus essigsaurer Lösung durch Tannin u. a.

Zur Bestimmung der Menge des Eiweißes sammelt man den durch Koagulation abgeschiedenen Niederschlag auf einem gewogenen Filter, trocknet und wiegt oder berechnet aus dem nach Kjeldahl bestimmten Stickstoffgehalt die Menge des Eiweißes. In dieser Art kann man auch mit den durch Metalle, Phosphorwolframsäure u. a. erhaltenen Niederschlägen verfahren, wenn nicht die Gefahr besteht, daß sie neben Eiweiß auch andere stickstoffhaltige Substanzen enthalten [1]).

Will man getrennt die Mengen von Albumin und Globulin bestimmen, die in einer Flüssigkeit, z. B. dem Blutplasma, enthalten sind, so bewirkt man zuerst die Trennung der Eiweißkörper durch die entsprechenden Salze, sammelt die Niederschläge auf Filter, koaguliert durch Erhitzen, wäscht salzfrei, trocknet und wiegt, wenn man auf einem gewogenen Filter gesammelt hat oder bestimmt den Stickstoff nach Kjeldahl [2]).

Auch die Zirkumpolarisation hat man zur Bestimmung des Eiweißes benutzt [3]).

b) Einwirkung von verdünnten Säuren und Alkalien sowie überhitztem Wasserdampf auf Albumin und Globulin.

Wie wir sahen, bilden Albumine und Globuline sowohl mit Säuren wie mit Alkalien salzartige Verbindungen. Bei einem auch nur geringen Überschuß von Säuren und Alkalien beginnen aber schon Veränderungen im Eiweißmolekül, die um so tiefer greifen, je länger die Säure und besonders das Alkali einwirkt, je stärker Säure oder Alkali ist und je höher die Temperatur, bei der die Einwirkung erfolgt.

Schon ein halbstündiges Erwärmen auf 56^0 genügt, „um Serumalbumin in Serumglobulin überzuführen“ [4]). Unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff entsteht aus dem Serumalbumin, das in der

[1]) Th. B. Osborne-J. F. Harris, The Journ. of Americain chem. Soc. **25**, 474 (1903). L. Girgensohn, Jahresber. f. Tierchem. **2**, 14.

[2]) Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 413 (1878). F. A. Hoffmann, Arch. f. experim. Pathol. **16**, 133 (1883). J. Pohl ebenda **20**, 426 (1886). W. Reye, Inaug.-Diss. Strassburg 1898. A. Christensen, Virchows Archiv **115**, 128 (1889).

[3]) L. Fredericq, Arch. de Biol. I, 457 (1880).

[4]) Joh. Starke, Zeitschr. f. Biol. **40**, 419, 494 (1900). L. Moll, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 563 (1904); **7**, 311 (1906).

Lösung als Alkaliverbindung enthalten ist, ein neuer Eiweißkörper, der, wie das Globulin, durch sehr verdünnte Säuren aus der Alkaliverbindung gefällt wird und die gleiche Fällbarkeit durch Ammonsulfat wie das Serumglobulin zeigt; zugleich wird die Lösung opaleszent.

Bei Einwirkung weiterer auch nur kleiner Alkalimengen entstehen unter Abspaltung von Schwefel und Ammoniak Alkalialbuminate[1]). Es sind dies Zersetzungsprodukte des Eiweißes, die sich zunächst noch durch Säuren aus den Lösungen ausfällen lassen, eine stärkere Azidität als das Eiweiß besitzen, Metallsalze und komplexe Metallverbindungen bilden, von denen man aber sonst nicht viel weiß[2]). Weiter bilden sich „Alkalialbumosen". Sie sind verschieden von den durch Einwirkung von Säure und Pepsinsalzsäure aus Eiweiß entstehenden Albumosen. Durch längere Einwirkung stärkerer Alkalien entstehen optisch inaktive Aminosäuren, die besonders bei höheren Temperaturen weiter unter Bildung von Fettsäuren, Kohlensäure und Ammoniak vollkommen zersetzt werden.

Neben den Aminosäuren bilden sich auch stickstoffhaltige Produkte, aus denen beim Kochen mit Säuren reduzierende Substanzen gewonnen werden. Solche wurden zuerst erhalten von Schützenberger durch Einwirkung von Barythydrat auf Eiweiß bei 100°, später von F. W. Pavy[3]) durch Kochen von Hühnereiweiß mit 10%iger Kalilauge. Sie wurden von S. Fränkel[4]) weiter untersucht und als Albamin bezeichnet.

Darstellung von Albamin[5]). Koaguliertes Eiweiß wird mit der Hälfte seines Gewichtes an Ätzbaryt und Wasser bis zur Lösung gekocht, der Baryt mit Schwefelsäure entfernt, das Filtrat mit Bleizucker gefällt, von dem Niederschlag filtriert und das neue Filtrat mit Ammoniak gefällt. Der Bleiniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat eingeengt und mit absolutem Alkohol gefällt; die Fällung wird in Wasser gelöst und mit Tannin gefällt, filtriert, das Tannin entfernt und wieder mit absolutem Alkohol gefällt.

Das Albamin gibt die Molischschen Proben stark, reduziert nicht, dreht rechts $[\alpha]_D + 30{,}2°$, durch Metallsalze wird es bei Zusatz von Alkali gefällt. Es gibt weder Biuret- noch Millons Reaktion.

Das Albamin dürfte wohl kaum als ein einheitlicher chemischer Körper zu betrachten sein. Beim Kochen mit Säuren liefert es eine reduzierende Substanz von der Zusammensetzung des Glykosamins.

Letzteres läßt sich auch aus kristallisiertem Ovalbumin gewinnen. Man läßt kristallisiertes Eiereiweiß in Kalilauge zu einer Gallerte quellen und kocht dann 3—4 Stunden mit 3%iger Salzsäure[6]). Die

---

1) J. E. Johansson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 310 (1885). K. A. H. Mörner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 468. O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **39**, 57 (1897).

2) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2195 (1902). Otto Maass, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 61 (1900).

3) Die Physiologie der Kohlehydrate. Leipzig-Wien 1895. Franz Deuticke.

4) Monatsh. f. Chem. **19**, 819 (1898).

5) S. Fränkel, Deskriptive Biochemie. Wiesbaden 1907, S. 74.

6) Leo Langstein, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 349 (1905). Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 49 (1900), s. auch A. Eichholz, Centralbl. f. Physiol. **12** (1898), 629. John G. Spenzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 354 (1897).

Menge der reduzierenden Substanz schätzt F. Hofmeister[1]) auf etwa 15 % des Eiweißes; aus Serumalbumin und Globulin[2]) wird erheblich weniger erhalten. Auch beim Ovalbumin wechseln die Ausbeuten. Um die reduzierende Substanz selbst zu gewinnen wird die Flüssigkeit nach dem Neutralisieren mit Benzoylchlorid und Natronlauge geschüttelt und das Benzoylprodukt durch Erhitzen mit Salzsäure gespalten. Langstein erhielt ein Chlorhydrat, das die Zusammensetzung des Glykosamins hatte, aber nicht in den Formen des salzsauren Glykosamins kristallisierte[3]) (s. auch S. 698).

Unter der Einwirkung von verdünnten Säuren entsteht aus Albuminen und Globulinen zuerst Azidalbumin[4]), von dem wir weiter nichts wissen, als daß es ein Produkt ist, aus dem sich ein Eiweißniederschlag bildet, wenn man zur Lösung die der Säure entsprechende Menge Alkali hinzufügt. Weiterhin entstehen Albumosen und Peptone.

Durch andauernde Einwirkung stärker konzentrierter Säuren wird das Eiweißmolekül unter Bildung von Aminosäuren und den anderen früher beschriebenen Spaltungsprodukten zersetzt (vgl. S. 277, 296).

Außer diesen in Wasser löslichen Produkten bilden sich beim längeren Kochen der Eiweißkörper mit Säuren dunkel gefärbte Massen, die in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich sind: „Melanoidinsäuren“[5]). Es sind schwefelhaltige Produkte, die sich in Alkalien lösen und durch Säuren wieder fällen lassen. Ihnen verwandt erscheinen gewisse dunkelgefärbte tierische Pigmente — Melanine —, die ebenfalls aus Eiweiß, nicht aus Blutfarbstoff entstehen, wie die Pigmente der Haare, Haut, melanotischer Geschwülste, der Chorioidea u. a.

Durch Wasser allein wird bei Temperaturen von 130 bis 160° das Eiweiß in Atmidalbumin und Atmidalbumosen verwandelt. Ein Teil des Schwefels wird hierbei abgespalten, auch andere Veränderungen treten ein. Die Produkte unterscheiden sich in ihren Reaktionen von den durch Pepsinsalzsäure entstehenden Verdauungsprodukten[6]).

Die Säure- und Alkalispaltung des Eiweißes unterscheiden sich voneinander wesentlich dadurch, daß Alkalien mit großer Leichtigkeit den Schwefel aus dem Eiweiß und seinen Zersetzungsprodukten abspalten. Sie bewirken auch leichter eine tiefer gehende Zersetzung der schwefelfreien Spaltungsprodukte, indem sie z. B. Arginin in Harnstoff und Ornithin und diese, ebenso die Aminosäuren, unter Bildung von Ammoniak, bei höherer Temperatur oder größerer Konzentration auch unter Abspaltung der Karboxylgruppe weiter und schließlich vollkommen zersetzen.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 170 (1897).
[2]) K. A. H. Mörner, Centralbl. f. Physiol. **7** (1893), 581.
[3]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 56 (1900).
[4]) J. E. Johansson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 310 (1885).
[5]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **39**, 65 (1897).
[6]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **26**, 57 (1890). E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **34**, 190 (1896); **37**, 404 (1899).

Beim Schmelzen mit Kalihydrat erfolgt ebenfalls schnell eine tief greifende Zersetzung. Man erhält neben Kohlensäure und Ammoniak Oxybenzoesäure, Indol, Skatol, Merkaptan als Produkte, die durch Alkaliwirkung sekundär aus den Produkten der hydrolytischen Spaltung Tyrosin, Tryptophan, Zystin u. a. entstanden sind.

c) Fermentative Spaltung der Albumine und Globuline.

Durch das eiweißspaltende Enzym der Magenschleimhaut, das Pepsin, werden bei Gegenwart von sehr verdünnter — etwa 0,2 bis 0,4%iger — Salzsäure die verschiedenen Albumine und Globuline mit verschiedener Geschwindigkeit „verdaut", am schnellsten z. B. das Serumalbumin, langsamer das Serumglobulin, noch langsamer das Ovalbumin.

Durch den alleinigen Zusatz der Säure zum Eiweiß entstehen die oben erwähnten salzartigen Verbindungen. Die Salzsäure lagert sich an bestimmte basische Gruppen des Eiweißmoleküls an und ermöglicht hierdurch dem Pepsin den Angriff auf das Eiweiß. Die Säure allein würde auch, wie wir sahen, eine Spaltung herbeiführen bei einer Konzentration, wie sie im Magen herrscht, jedoch nur sehr langsam; das Pepsin beschleunigt die Reaktion.

Die Art der Spaltung ist in beiden Fällen — Säure allein und Pepsinsalzsäure — eine sehr ähnliche. Der Verlauf unterscheidet sich aber in ähnlicher Weise, wie wir dies bei der Spaltung der Kohlehydrate gesehen haben. Durch das Ferment entstehen größere Atomkomplexe, welche unter dem Einfluß der stärkeren Säuren oder höheren Temperatur zwar auch entstehen, aber durch die größere Energie des chemischen Agens sofort weiter zerlegt werden. Das Studium der Produkte, welche bei der Pepsinverdauung entstehen, ist demnach für die Eiweißchemie deswegen von großer Bedeutung, weil der Abbau des Riesenmoleküls ein allmählicher ist und der Chemiker in den Verdauungsprodukten Stoffe erhält, in denen die einfachen Atomgruppen sich noch in größeren Verbänden befinden.

Durch Pepsinsalzsäure entstehen, wie durch die hydrolytische Wirkung der Wasserstoffionen allein, zuerst Azidalbumine. In Wasser unlösliche Eiweißkörper, z. B. Fibrin, gehen in lösliche Produkte über und sowohl aus diesen Lösungen, wie aus den Lösungen, welche man durch Verdauung eines löslichen Eiweißkörpers erhält, entsteht beim Neutralisieren ein Niederschlag „Neutralisationspräzipitat". Die Menge des Niederschlages vermindert sich sehr bald mit fortschreitender Verdauung. Die neutralisierte und filtrierte Lösung enthält „Albumosen" und „Peptone" (Peptide).

Gewisse Albumosen geben folgende Reaktionen:

Albumosenreaktionen: 1. Bei Zusatz von konzentrierter Salpetersäure entsteht ein Niederschlag, der sich beim gelinden Erwärmen löst, beim Erkalten wieder erscheint; bei stärkerem Erwärmen färbt sich die Lösung orangegelb.

2. In der mit Essigsäure stark angesäuerten Lösung erzeugt gesättigte Chlornatriumlösung einen Niederschlag, der sich beim gelinden Erwärmen löst und beim Erkalten wieder erscheint.

3. Essigsäure und wenig Ferrozyankaliumlösung erzeugt einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen löst und beim Erkalten wieder erscheint.

4. Kupfersulfatlösung erzeugt eine Fällung.

5. Die Lösung gibt eine starke Biuretprobe, eine viel stärkere, als sie die Lösung des angewendeten Eiweißes gab.

6. Die Körper, welche diese Reaktionen geben, sind durch Ammoniumsulfat fällbar.

In einem weiteren Stadium der Verdauung sind die Reaktionen unter 1. bis 4. verschwunden. Die Lösung enthält Produkte, welche sich durch Eintragen von Ammoniumsulfat aussalzen lassen und eine starke Biuretprobe geben. Aber nicht alle Verdauungsprodukte lassen sich aussalzen. Filtriert man den durch Ammonsulfat erzeugten Niederschlag der „Deuteroalbumosen" ab, so enthält das Filtrat noch Körper, welche die Biuretprobe geben (Kühnes „Peptone").

Neben den Albumosen treten schon bald im Beginn der Verdauung in nicht unbedeutender Menge abiurete Produkte auf[1]). Bei monatelangem Stehen nehmen diese mehr und mehr auf Kosten der biureten zu[2]). Hierbei können auch kristallinische Produkte entstehen, ähnlich denen, die sich durch tryptische Fermente oder Hydrolyse aus Eiweiß bilden.

Für den Ablauf der Verdauung und die Art der Endprodukte ist die Menge von Säure, welche zur Verwendung gelangt, von wesentlicher Bedeutung[3]). Die Verdauungsprodukte sind ebenso wie das Eiweiß selbst amphotere Elektrolyte, deren Basizität zum Teil sehr erheblich größer ist als die der Albumine und Globuline. Es wird also mit fortschreitender Verdauung mehr und mehr Salzsäure gebunden. Wenn die anfangs vorhandene Menge Salzsäure im Verhältnis zum Eiweiß gering war, so hört die Wirkung des Pepsins, welche nur beim Vorhandensein einer gewissen Menge freier Salzsäure vonstatten geht, auf, bevor alles Eiweiß verdaut ist bezw. die Endprodukte sich gebildet haben, die bei genügender Salzsäuremenge entstanden sein würden. Es ist nun sehr wohl denkbar, daß, wenn die Salzsäure gebunden ist, andere Fermente tryptischer Natur, wie sie sich anscheinend in allen lebenskräftigen Zellen und somit auch in der Magenschleimhaut finden, auf die durch das Pepsin gebildeten Produkte einwirken und hierdurch kristallinische Produkte entstehen.

Andererseits ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß, wenn die Menge der Säure eine verhältnismäßig große ist und die Säure, in dem Maße, als sie gebunden wird, wieder durch Zusatz von frischer Säure ergänzt wird, daß dann bei langer Dauer der Einwirkung die durch Pepsinsalzsäure entstandenen Produkte durch die Salzsäure allein weiter gespalten werden.

Wenn man also nach langem Stehen eines salzsauren Magenschleimhautauszuges mit Eiweiß eine größere Menge kristallinischer

---

[1]) E. Zunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**. 132 (1899).

[2]) M. Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 90 (1900).

[3]) Gürber, Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. z. Würzburg 1895, S. 67. O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **33**, 489 (1896). W. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 216 (1905).

Spaltungsprodukte gefunden hat, so scheint es nicht ohne weiteres berechtigt, sie auf eine Wirkung der Pepsinsalzsäure zu beziehen[1]).

W. Kühne und später Hofmeister mit ihren Schülern[2]) haben die Albumosen in verschiedene Fraktionen zerlegt, die sich durch ihre Zusammensetzung, ihre Reaktionen und Spaltungsprodukte sehr wesentlich voneinander unterscheiden.

W. Kühne benutzte zusammen mit Chittenden und Neumeister zur Fraktionierung Kochsalz, Kochsalz-Essigsäure und schwefelsaures Ammoniak, F. Hofmeister und seine Schüler E. P. Pick[3]), F. Umber[4]) u. a. trennten durch Fraktionierung mit schwefelsaurem Ammoniak (s. S. 658), E. Zunz[5]) benutzte Zinksulfat[6]).

Zur weiteren Trennung und Reinigung der in den zuerst erhaltenen Fraktionen befindlichen Körper dient die Dialyse, weiter Fällung mit Alkohol[7]), Metallsalzen[8]) und den Alkaloidreagentien.

Eine Übersicht über die bisher erhaltenen Produkte gibt die Tabelle von F. Hofmeister S. 673.

Die hier zunächst aufgeführte Hetero- und Protalbumose erhält man nach Entfernung des Azidalbumins durch Sättigen der Lösung mit Kochsalz oder durch Zusatz von einer entsprechenden Menge Ammonsulfatlösung. Diese beiden Albumosen entstehen stets, vermutlich zugleich mit der Glykoalbumose („Synalbumose") im Beginn der Verdauung, sie gehören zu den primären Spaltungsprodukten des Eiweißes und werden auch als primäre Albumosen bezeichnet. Zur Trennung beider dient die Dialyse — Protalbumose ist in Wasser löslich, Heteroalbumose unlöslich — oder Alkohol — Heteroalbumose ist in 30% Alkohol unlöslich, Protalbumose erfordert zur Fällung mehr als 65% Alkohol. Beide unterscheiden sich sehr wesentlich durch ihre Reaktionen und ihre Spaltungsprodukte. Wie bereits früher erwähnt, zeichnet sich die Heteroalbumose[9]) durch einen verhältnismäßig hohen Gehalt an basenbildenden Gruppen aus (S. 298). Die Heteroalbumose liefert ferner beim Kochen mit Salzsäure Glykokoll, große Mengen Leuzin, anscheinend kein Tyrosin

---

1) H. Malfatti, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 43 (1900). D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 513 (1899); **33**, 312 (1901). Leo Langstein, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 229 (1902).

2) Literatur s. F. Hofmeister, Über Bau und Gruppierung der Eiweißkörper. Asher-Spiro, l. c. S. 759. Zeitschr. f. Biol. **19**, flgd.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897).

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 258 (1898).

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 219 (1899); **28**, 132 (1899). Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 435 (1902).

6) K. Baumann-A. Bömer, Chem. Centralbl. 1898, I, 640. Paul Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 48 (1898).

7) Hugo Schrötter, Monatsh. f. Chem. **14**, 612 (1893). Centralbl. f. Physiol. **9** (1895), 721. E. P. Pick, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 481 (1902).

8) Herth, Monatsh. f. Chem. **5** (1884). S. Fränkel, Monatsh. f. Chem. **18**, 433 (1897). O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 152 (1898). Zd. Cerny, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **87**, 614 (1901).

9) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 219 (1899). E. Friedmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 51 (1900).

Produkte der Pepsinverdauung nach F. Hofmeister.

Fraktionen	Fällungsgrenzen für Ammonsulfat in Sättigungsprozenten	Albumosen	Löslichkeit in verd. Alkohol	Zusammensetzung % C	H	N	S	O	Biuretreaktion	Millons Reaktion	Xanthoprotein-Reaktion	Indol (Skatol-) entwickelung bei der Kalischmelze	Furfurol-(Kohlehydrat-)reakt.	Schwefelbleireaktion
Hetero-Prot-Albumosenfraktion	24—42	Heteroalbumose	unl. in 32%	55,12	6,61	17,98	1,22	19,07	pos.	s. schw.	pos.	s. schw.	fehlt	pos.
		Protoalbumose	l. in 80%	55,64	6,80	17,66	1,21	18,68	pos.	stark	pos.	s. stark	fehlt	pos.
A-Fraktion	54—62	Thioalbumose	unl. in 60—70%	48,96	6,90	16,02	2,97	25,15	pos.	pos.	pos.	pos.	fehlt	s.stark
		S-arme A-Albumose	l. in 70%	53,11	7,16	17,86	0,8	21,07	pos.	pos.	pos.	pos.	fehlt	pos.
B-Fraktion	70—95	BI-Albumose	unl. in 35%	—	—	16,94	—	—	pos.	pos.	pos.	—	fehlt	pos.
		Glukoalbumose (BII-Alb.)	unl. in 60—70%	48,72	7,03	13,76	30,49		pos.	pos.	pos.	schwach	s.stark	pos.
		BIII α-Albumose	l. in 80%	43,98	6,91	14,25	1,63	33,23	pos.	pos.	pos.	stark	fehlt	fehlt
		BIII β-Albumose	l. in 80%	52,32	7,32	15,36	1,21	23,79	pos.	pos.	pos.	stark	fehlt	fehlt
		Peptomelanin	l. in 80—90%	60,70	6,68	11,46	21,16		fehlt	fehlt	?	stark	fehlt	fehlt
C-Fraktion	100% + Säure	C-Albumose	l. in 67—80%	34,52	5,85	17,24	42,89		pos.	fehlt o. Sp.	s.stark	fehlt o. Sp.	fehlt	fehlt
		(Fibrin		52,68	6,83	16,91	1,10	22,48)						

und Tryptophan, aber eine andere aromatische Substanz, aus der bei der Oxydation Benzoesäure entsteht (Phenylalanin?).

Die Protalbumose liefert kein Glykokoll, wenig Leuzin, viel Tyrosin und enthält die Tryptophangruppe.

Die Synalbumose oder Glykoalbumose ist charakterisiert durch den Gehalt an „Kohlehydratgruppen". Sie besitzt einen niedrigen Kohlenstoffgehalt, sie gibt noch die Biuret-, Millons- und Xanthoproteinreaktion, die dem Albamin (S. 668) fehlen.

Aus diesen drei Albumosen, die unmittelbar „primär" aus dem Eiweiß entstehen, gehen weiter andere „sekundäre" Albumosen und Peptide hervor: die an Schwefel reiche Thioalbumose und das Glykopeptid, letzteres aus der Synalbumose.

In sehr energischer und vollkommener Weise wird das Eiweißmolekül zertrümmert durch das Trypsin, das eiweißverdauende Ferment des Pankreassekrets. Seine Wirkung findet nur in schwach alkalischer Reaktion statt. Die sauren Gruppen des Eiweißes müssen also verdeckt sein, wenn dieses Ferment wirken soll. Die Spaltung des Eiweißes wird demnach wohl von vornherein in ganz anderer Richtung erfolgen als bei der Pepsinsalzsäure[1]) (vgl. S. 679). Es bilden sich im Beginn der Trypsinwirkung zwar auch „Albumosen". Über sie wissen wir aber so gut wie gar nichts. Das Stadium der Albumosenwirkung geht schnell vorüber, es bilden sich die früher besprochenen kristallinischen Spaltungsprodukte des Eiweißes und gewisse Peptide (S. 308).

Dem Trypsin ähnlich wirkt die Fäulnis, nur werden durch sie die Produkte, welche auch durch das Trypsin entstehen würden, in schon früher erörterter Weise weiter verändert.

In allen tierischen und pflanzlichen Zellen finden sich ferner Enzyme, „Endotrypsine", welche das eigene Zelleiweiß, aber auch gewisse andere Eiweißstoffe zu verdauen vermögen. Läßt man wässerige Extrakte von Leber, Milz, Thymus, Leukozyten (Eiter) unter Zusatz eines Stoffes, welcher die Entwickelung von Bakterien verhindert, in der Wärme stehen, so bilden sich im Wasserextrakt Albumosen und Peptide, später kristallinische Spaltungsprodukte. Dasselbe beobachtet man bei der Selbstgärung der Hefe.

Diesen Endotrypsinen verwandt sind pflanzliche Enzyme wie Papayotin, Bromelin, die Enzyme der insektenfressenden Pflanzen, die Fermente der keimenden Samen u. a.

Ein besonderes Enzym, vielleicht auch nur der Vertreter einer Gruppe ähnlicher Enzyme, ist das Erepsin. Es ist in der Darmschleimhaut enthalten und greift nicht die Eiweißkörper selbst an, vermag aber Albumosen und gewisse Peptide (S. 278 u. 307) zu spalten.

In den verschiedenen Enzymen haben wir, wenn wir von ihrer biologischen Bedeutung ganz absehen, sehr wichtige Hilfsmittel für

---

[1]) Vgl. Leo Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 478 (1900).

die Erforschung des chemischen Baues des Eiweißmoleküls. Es wird durch sie in verschiedene größere Komplexe zersetzt, die nach ihrer Isolierung durch andere Fermente oder durch Säuren oder Alkalien weiter abgebaut werden können.

Fermentative Gerinnung von Globulinen. Im Blute und der Lymphe, ferner im Muskel, vielleicht aber auch in allen Zellen finden sich Globuline, deren Lösungen unter dem Einfluß bestimmter Enzyme gerinnen. In Blut und Lymphe ist es das Fibrinogen. Aus ihm entsteht durch das Thrombin (Fibrinferment), welches sich im Augenblick, wo das Blut die Ader verläßt, aus gewissen farblosen zelligen Elementen des Blutes bildet[1]), das Fibrin. Im Muskel sind es das Myosinogen und Myogen, aus dem sich Myosin und Myogenfibrin bildet[2]) und das Starrwerden des Muskels nach dem Tode veranlassen. Die bei diesen Gerinnungen entstehenden Eiweißstoffe unterscheiden sich von den Eiweißkörpern, aus denen sie sich bildeten, wesentlich durch ihre Unlöslichkeit in verdünnten Salzlösungen. Was sonst im Molekül der betreffenden Eiweißkörper bei der Gerinnung vor sich geht, ist bisher unbekannt. Bei der Gerinnung des Fibrinogens bleibt ein Teil des Eiweißstoffes in Lösung, das Fibrinoglobulin. Dieses ist anscheinend etwas stickstoffärmer als Fibrin und Fibrinogen. Es ist also immerhin möglich, daß durch das Thrombin ein eiweißartiger Atomkomplex aus dem Molekül des Fibrinogens abgespalten wird. Der Vorgang ist vielleicht ein ähnlicher wie bei der Bildung von Parakasein und Kasein (s. S. 691).

	C	H	N
Fibrinogen	52,93	6,90	16,66
Fibrin	52,68	6,83	16,91
Fibrinoglobulin	52,70	6,98	16,07

Fibrinogen und Fibrin enthalten beide etwas Kalzium in gleicher Menge, Fibrinogen 0,054 %, Fibrin 0,055 % CaO[3]).

d) Einiges über die Struktur des Eiweißmoleküls.

Die Grundlage für die Vorstellungen, die man sich über den Bau des Eiweißmoleküls macht, bildet die Kenntnis seiner Abbauprodukte, vor allem die Kenntnis der Produkte, welche aus dem Eiweiß beim Kochen mit Salz- oder Schwefelsäure entstehen. Diese Produkte sind in früheren Kapiteln besprochen worden. Wenn wir noch einmal einen Blick auf sie werfen, so finden wir in ihnen folgende Anordnungen:

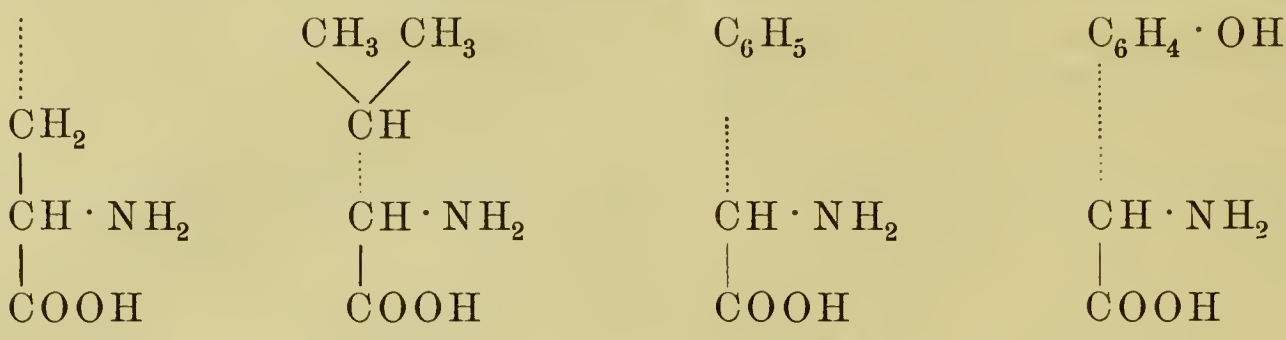
---

[1]) Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **30**, 487 (1883).

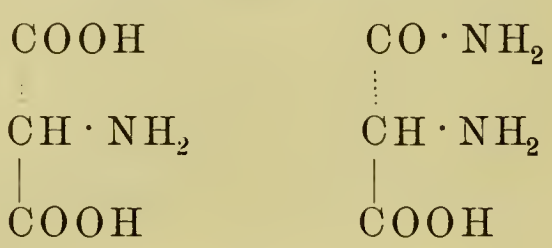
[2]) P. Saxl, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 1 (1907).

[3]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 333 (1896).

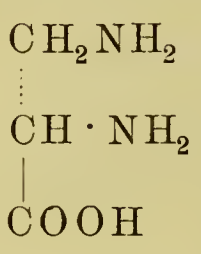
1. Aminosäuren von Monokarbonsäuren der Fett- und aromatischen Reihe



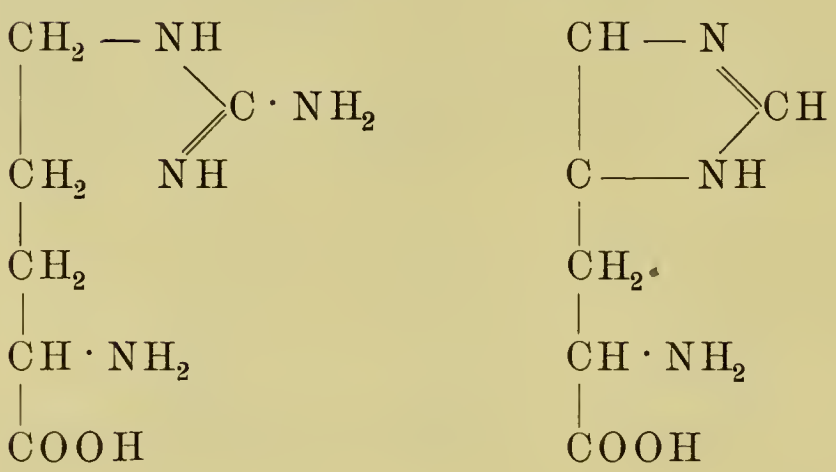
2. Aminosäuren von Dikarbonsäuren (und ihre Amide?)



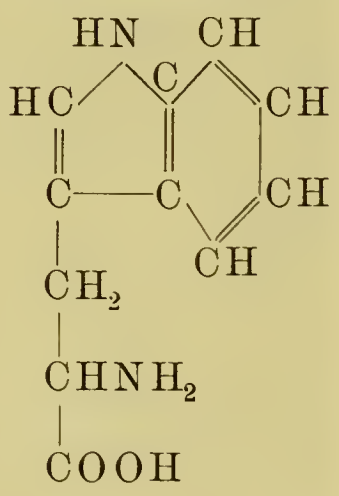
3. Diaminosäuren



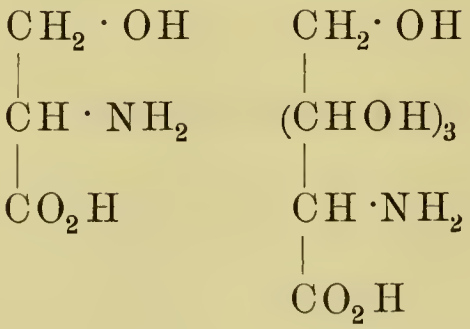
4. Arginin und Histidin



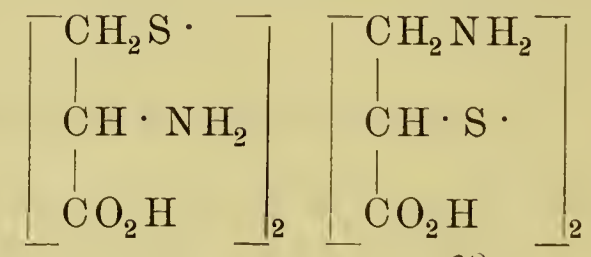
5. Tryptophan



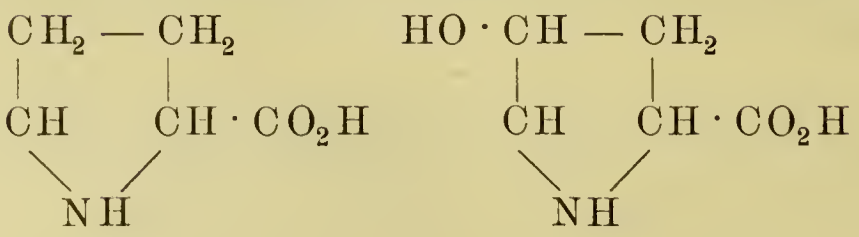
6. Oxyaminosäuren



7. Zystin



8. Prolin und Oxyprolin



9. Ammoniak

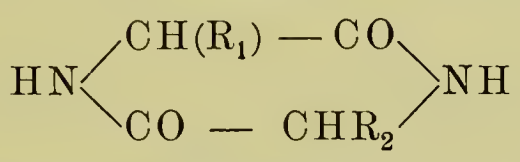
Die bisher bekannten Spaltungsprodukte stellen nur einen Teil der Spaltungsprodukte dar, die sich in Wirklichkeit aus dem Eiweiß bilden. Zählt man die Menge der Spaltungsprodukte zusammen, die sich bei der Untersuchung gewinnen lassen, so bilden sie z. B. bei der Hydrolyse von Leukosin nur etwa 50%, bei Legumin 57%, bei Exzelsin 61%, bei Hordein 71% des angewendeten Eiweißes [1]).

Wie man sich die Verknüpfung dieser Aminosäuren im Eiweißmolekül vorstellt, wurde ebenfalls bereits erwähnt. Man stellt sich vor, daß sie eine ähnliche ist, wie in den Polypeptiden, also nach dem Schema

$$NH_2 \cdot R \cdot CO\,[NH \cdot R \cdot CO] \ldots . NH \cdot RCO_2H$$

in dem R den Rest einer oder mehrerer der oben angeführten Aminosäuren bedeutet.

Neben dieser „Polypeptidbindung“ könnten im Eiweißmoleküle auch Ringe vorhanden sein, wie man sie in einfachster Form in den Diketopiperaziden findet [2]), entsprechend der Form:



Da die Diketopiperazide die Biuretreaktion nicht geben, die Polypeptide aber besonders in langer Reihe stark, so könnte vielleicht die Zunahme der Stärke der Biuretreaktion bei der Pepsinsalzsäurewirkung auf Sprengung solcher Ringe hinweisen.

Durch solche Verkuppelungen ließen sich Riesenmoleküle in einer Mannigfaltigkeit herstellen, wie wir sie für die verschiedenen Eiweißstoffe der tierischen und pflanzlichen Protoplasmen annehmen müssen. Ja! Die Kombinationsmöglichkeiten sind noch größer als die Zahl der verschiedenen, in Wirklichkeit vorhandenen Eiweißstoffe. Die Zahl der letzteren wird begrenzt dadurch, daß beim Aufbau der lebenden Zellen bestimmte Konfigurationsmöglichkeiten bevorzugt, andere völlig ausgeschlossen sind. Wir dürfen dies schließen aus der optischen Aktivität der Eiweißkörper und ihrem Verhalten zu Enzymen.

Bei der Besprechung der Polypeptide sahen wir, daß nur bestimmte Peptide von den Verdauungsfermenten gespalten werden. Wenn wir nun sehen, daß von diesen Fermenten auch das Eiweißmolekül angegriffen wird, so können auch nur die solchen Peptiden entsprechenden Kombinationen in dem Eiweißkörper enthalten sein.

Nach Analogie mit den Erfahrungen, die man beim Studium der auf Kohlehydrate wirkenden Fermente gemacht hat, muß man also annehmen, daß auch für die eiweißspaltenden Fermente eine Spezifität besteht in dem Sinne, daß dasselbe Ferment nur auf Stoffe bestimmter Konfiguration wirkt. Da nun dieselben Fermente in sehr ähnlicher Weise auf verschiedene Eiweißstoffe wirken, müssen in den verschiedenen Eiweißstoffen bestimmte Atomgruppierungen in

---

[1]) Th. B. Osborne-S. H. Clapp a. a. O.
[2]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 577, 607 (1906).

gleicher räumlicher Anordnung wiederkehren. Gewisse Bindungen, durch welche die Gruppen zusammengehalten werden, lassen sich durch Pepsin in saurer Lösung, eine andere, größere Anzahl durch Trypsin in alkalischer Lösung trennen. Hierbei zeigen sich aber Unterschiede in der Geschwindigkeit, mit der die verschiedenen Komplexe zerlegt werden[1]).

Die Annahme von Polypeptid-Bindungen steht im Einklang mit den Eiweißreaktionen, sowie mit dem Charakter der Eiweißkörper als amphoterer Elektrolyte. Wieviel von den Amino- und Karboxylgruppen frei sind, läßt sich bisher nicht angeben. Die Bestimmung des Basen- und Säurebindungsvermögens kann hierüber keinen Aufschluß geben.

Auch eine Reihe anderer Beobachtungen lassen sich mit dieser Annahme vereinbaren.

Während aus den freien Aminosäuren der Stickstoff leicht bei Einwirkung von salpetriger Säure abgespalten wird und hierbei an Stelle der Aminogruppe eine Hydroxylgruppe tritt, ist dies bei den Eiweißkörpern nicht der Fall. Löst man käufliches Hühnereiweiß in Natriumnitritlösung und setzt bei 0^0 C die berechnete Menge Salzsäure hinzu, so bildet sich ein gelblich gefärbter Niederschlag von Diazoalbumin, das alle Eigenschaften einer Diazoverbindung zeigt und u. a. mit Phenolen und Aminen charakteristisch gefärbte Kondensationsprodukte gibt. Ob die reagierende Gruppe schon im Eiweiß selbst vorhanden war oder erst während der Reaktion entstand, läßt sich nicht sagen[2]). Tiefer greifende Veränderungen scheinen hierbei aber nicht einzutreten, im besonderen bleibt die Menge des Schwefels und die Art seiner Bindung unverändert. Das Diazoalbumin zeigt die Biuretreaktion, es wird von Pepsin und Trypsin nicht verdaut.

Selbst wenn salpetrige Säure bei etwas höherer Temperatur ($35—40^0$) auf Hühnereiweiß einwirkt, wird nur eine kleine Menge Stickstoff abgespalten. Es entsteht „Desaminoalbumin“[3]), das 14,7% N, d. h. etwa 1% N weniger als das Ausgangsmaterial enthielt, ähnlich bei anderen Eiweißstoffen. Die Menge des „Amidstickstoffs“ (S. 298) bleibt hierbei unverändert, ein Beweis gegen die Annahme, daß dieser aus $CO \cdot NH_2$-Gruppen herstammt.

Das Desaminoalbumin gibt keine oder nur eine schwache Biuretreaktion. Es wird von Pepsin langsam, aber sehr vollkommen verdaut. Hierbei entsteht ein in Alkohol lösliches „Desaminopeptid“, welches keine Biuretreaktion gibt.

Bei der hydrolytischen Spaltung zeigt sich gegenüber der Spaltung von nicht desamidiertem Eiweiß ein wesentlicher Unterschied nur inbezug auf die Hexonbasen. Die desamidierten Eiweißstoffe

---

1) E. Abderhalden - C. Voegtlin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 315 (1907).

2) K. Landsteiner, Centralbl. f. Physiol. **8**, 773 (1894); **9** (1895), 433. Z. Treves - G. Salomone, Biochem. Zeitschr. **7**, 11 (1907).

3) Hugo Schiff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1354 (1896).

Ovalbumin, Serumglobulin, Edestin (auch Kasein und Gelatine, s. u.) liefern kein Lysin.

Histidin sank bei Ovalbumin von 1,6 auf 0,8, beim Serumglobulin von 3,4 auf 2,4, beim Edestin bildete sich vor und nach der Desamidierung dieselbe Menge Histidin. Arginin blieb beim Serumglobulin unverändert, beim Edestin sank es von 12,04 auf 1,5.

Man kann hieraus schließen, daß in jenen Proteinen, wo die Abnahmen eintreten, an dem Lysin-, Arginin- und anscheinend auch dem Histidinrest eine Aminogruppe frei im Molekül enthalten ist. Hierdurch und vielleicht begünstigt durch eine Lagerung an der Oberfläche des Moleküls wird sie der Einwirkung der salpetrigen Säure zugängig [1]).

Albumine und Globuline reagieren mit Aldehyden der Fett- und aromatischen Reihe [2]). Formaldehyd und Azetaldehyd wirken ohne weiteres schon in wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur, Benzaldehyd und Salizylaldehyd reagieren viel träger, ebenso Propionaldehyd. Isobutyl-, Isovaler- und Önanthaldehyd reagieren nicht.

Durch die Behandlung mit Formaldehyd verliert der Eiweißkörper, wenn die Lösung hinreichend salzarm ist, seine Koagulationsfähigkeit durch Hitze, durch Alkohol-Äther läßt er sich fällen. Seine Löslichkeit ist eine andere als vorher. Die Elementaranalyse zeigt, daß erhebliche Mengen des Methylen- bezw. des Äthylidenrestes in das Eiweißmolekül eingetreten sind.

Die aldehydierten Eiweißstoffe sind für Pepsinsalzsäure noch verdaulich, nicht für Trypsin. Es kann dies darauf beruhen, daß entweder der Angriff des Moleküls durch Pepsin an anderer Stelle erfolgt als durch Trypsin oder daß die Salzsäure bei der Pepsinverdauung die besetzten Stellen durch Abspaltung von Aldehyd frei macht. Letzteres ist nicht unwahrscheinlich, da sich das Formaldehyd durch Destillalion mit Wasserdämpfen vollkommen abspalten läßt.

Das Formaldehydeiweiß läßt sich noch diazotieren. Der Formaldehyd reagiert also mit anderen Gruppen als die salpetrige Säure.

Im übrigen können die reagierenden Gruppen selbstverständlich sehr verschiedener Art sein: Amino- und Imidogruppe, die Methylengruppe in der Anordnung — $CONHCH_2CO$ —, die Hydrosulfidgruppe, die Hydroxylgruppen in der Glykosamino- oder ähnlichen Polyhydroxydbindungen.

Ein Vergleich der Reaktion bei verschiedenen Eiweißkörpern zeigt, daß das Edestin, dem die Kohlehydratgruppen zu fehlen scheinen, weniger Aldehyd aufnimmt als Serumalbumin. Mehr als letzteres nimmt die an Basen reiche Heteroalbumose auf; unwirksam ist das Formaldehyd auf jodiertes Ovalbumin.

---

[1]) Zd. H. Skraup, Biochem. Zeitschr. **10**, 245 (1908).

[2]) F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 127, auch Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 27. L. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 460 (1900).

Von den Gruppen, die mit Formaldehyd in wässeriger Lösung reagieren, reagiert ein Teil auch mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden, sowie mit Glyoxal bei Gegenwart von Schwefelsäure (s. S. 666)[1]). Es sind das die im Tryptophan enthaltenen Gruppen (s. o.). Ist das Eiweiß vorher mit Formaldehyd behandelt worden, so treten diese Reaktionen nicht ein. Auch sie bleiben nach vorheriger Jodierung des Eiweißes aus.

Bei der Einwirkung von Aldehyden auf Tryptophan kann eine Kondensation zweier oder auch dreier Tryptophangruppen durch den Aldehyd erfolgen. L. Spiegel hat nun die Vermutung ausgesprochen, daß auch im Eiweißmolekül gewisse Peptidgruppen durch Kohlenstoff zusammengehalten würden und hat versucht, mit Formaldehyd aus Eiweißspaltungsprodukten Eiweiß zu regenerieren[2]). Er hat auch behauptet, daß ihm dies gelungen sei; die angeführten Beweise sind Reaktionen, welche die mit Formaldehyd behandelten Albumosen und Peptide zeigen und welche an Reaktionen von Albuminate und Globulinen erinnern. Aber noch niemals ist die Beobachtung gemacht worden, daß bei der Hydrolyse natürlicher Eiweißstoffe Formaldehyd auftritt.

e) Halogenierung von Albumin und Globulin.

Die Eiweißkörper reagieren außerordentlich leicht mit den Halogenen[3]). In verdünnten globulinfreien Lösungen von Hühnereiweiß erzeugt Chlor und Brom schon in der Kälte, Jod beim Anwärmen auf 40—45° Niederschläge, denen Alkohol durch Äther fällbare Produkte mit 1—9 bis 6,03% Chlor, 10—14% Brom bezw. 18% Jod entzieht. Löst man diese Niederschläge in verdünnter Sodalösung, so erhält man auf Zusatz von Essigsäure Produkte mit nur

1,93—3,6% Cl, 3,8% Br, 6,11 – 6,29% Jod.

Das Halogen verbindet sich also teils nur locker mit dem Eiweißmolekül, es läßt sich schon durch verdünnte Alkalien abspalten, teils fester und läßt sich nur durch Veraschen bestimmen.

„Perhalogenverbindungen“ von konstanten Maximalwerten erhält man[4]), wenn man den durch Brom erzeugten Niederschlag mit bromhaltigem Alkohol extrahiert und die Lösung in bromhaltigen Äther eingießt; es entsteht eine Fällung, die wiederholt in gleicher Weise gelöst, wieder gefällt und mit Äther gründlich gewaschen wird. Die aus verschiedenen Eiweißkörpern gewonnenen Zahlen waren folgende, für das Bromid aus

---

1) Erwin Rhode, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 161 (1905).

2) L. Spiegel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2696 (1905).

3) F. Blum - W. Vaubel, Jahresber. f. Tierchem. **27** (1897), 14; **28** (1898), 28. A. Liebrecht, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1824 (1897). F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 159 (1897). D. Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 462 (1898).

4) F. Gowland Hopkins, Ber. **30**, 1860 (1897), **31**, 1311 (1898).

krist. Ovalbumin	15,29—16,48%	Brom
Serumalbumin . . .	12,15—12,94 „	„
Serumglobulin . . .	13,53—14,03 „	„
Protalbumose . . .	16,3 —17,12 „	„
Deuteroalbumose . .	17,63 „	„

Die Körper mit fest gebundenem Halogen haben den Charakter von kräftigen Säuren, welche Kohlensäure aus ihren Verbindungen austreiben und mit Schwermetallen, besonders Quecksilber, Blei und Silber schwer lösliche Salze bilden. In heißem Alkohol sind sie ziemlich löslich, schwer in kaltem Alkohol, Azeton, Wasser, unlöslich in Äther und Benzol.

Sie geben die Xanthoproteinsäure- und eine sehr brillante Biuretreaktion, jedoch weder Millons Reaktion noch die Aldehydreaktionen. Der Schwefel läßt sich nicht mehr mit Alkali abspalten. Er ist anscheinend oxydiert worden, und hiermit im Zusammenhang steht wohl auch die Zunahme der Azidität.

Das Verschwinden der Millonschen Reaktion zeigt, daß Halogen in den aromatischen Rest der Tyrosingruppe getreten ist. Denn es verschwindet die Reaktion, wenn zur Oxygruppe des Phenols eine zweite Gruppe in Ortho- bezw. Metastellung tritt.

Die Reaktion mit Millons Reagens wird beim Halogen-Eiweiß wieder positiv, wenn man es mit gespannten Wasserdämpfen behandelt und hierdurch mehr oder weniger vollkommen von Halogen wieder befreit[1]). Auch in den Benzolrest des Phenylalanins scheint das Halogen einzutreten. Nach längerer Fütterung von Jodalbumin enthielt der Harn des Kaninchens o-Jodhippursäure, das Blut des Hundes o-Jodbenzoesäure[2]).

Der negative Ausfall der Aldehydreaktionen zeigt ferner, daß Halogen auch in den Pyrrolkern des Tryptophans getreten ist.

Mit dem Eintritt des Halogens in das Eiweißmolekül ist aber anscheinend auch eine Abspaltung von Aminogruppen verbunden, sowie der Austritt eines stickstoffreien oder wenigstens stickstoffarmen Komplexes.

Trotzdem das Molekül des Eiweißes durch die Halogenierung wesentliche Veränderungen erfahren hat, wird es doch noch gespalten von Trypsin, schwieriger von Pepsin[3]).

Die hierbei entstehenden Spaltungsprodukte sind halogenhaltig und geben die Biuretreaktion.

Halogeniert man die durch Pepsin entstehenden Eiweißspaltungsprodukte selbst, so findet man, daß die verschiedenen Albumosen verschiedene Mengen von Halogen aufnehmen. Die elementare Zusammensetzung der Jodprotalbumose und Jodheteroalbumose ist folgende:

---

[1]) W. Vaubel, a. a. O.

[2]) Max Mosse - C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 427 1903).

[3]) A. Oswald, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 397 (1903).

	Prot-albumose	Jodprot-albumose	Hetero-albumose	Jodhetero-albumose
C	55,64	46,55	55,12	45,22
H	6,80	5,72	6,61	5,59
N	17,66	15,20	17,98	15,54
J	—	12,48	—	10,27
S	1,21	1,52	1,22	1,59
O	18,69	18,53	19,07	21,79

Aus einem Vergleich mit den nicht jodierten Albumosen ergibt sich, daß bei der Halogenierung nur eine geringe Abspaltung von Stickstoff stattgefunden haben kann. Der Kohlenstoffgehalt ist aber sehr vermindert. Es muß also bei der Halogenierung eine kohlenstoffreiche Gruppe aus dem Molekül der Albumosen ausgetreten sein. Dies ist nicht eine „Kohlehydratgruppe", da Prot- und Heteroalbumose eine solche überhaupt nicht enthalten. Erinnert man sich nun weiter, daß die Protalbumose reich an Basen ist und von aromatischen Produkten anscheinend nur Phenylalanin liefert, die Heteroalbumose dagegen Tyrosin und Tryptophan, so läßt sich aus dem verhältnismäßig hohen Jodgehalt der Protalbumose schließen, daß Jod nicht nur in die aromatische Gruppe bezw. in den Pyrrolring des Tryptophans tritt, sondern auch noch mit anderen und zwar den basischen Atomgruppen des Eiweißmoleküls reagiert.

Wenig erfolgreich war bisher die Untersuchung der beim Kochen mit Säuren oder Alkalien aus dem halogenierten Eiweiß entstehenden Spaltungsprodukte. Beim Kochen des Halogeneiweiß mit 10%-igen Mineralsäuren entsteht ein unlöslicher Körper, der sich in Alkalien leicht, zum Teil auch in Alkohol löst. Der in Alkohol lösliche Teil gibt Alkaloid- und Xanthoprotein- sowie Biuretreaktion. Die Reaktionen von Millon, Adamkiewicz und Molisch sind negativ. Der Jodgehalt der untersuchten Präparate zeigte sehr große Schwankungen.

Die Darstellung und Untersuchung der Halogeneiweißkörper und ihrer Spaltungsprodukte war seiner Zeit angeregt worden durch E. Baumanns Entdeckung, daß in der Schilddrüse ein jodhaltiger Eiweißkörper enthalten ist: das Thyrojodin bezw. Thyreoglobulin, an dem der spezifisch wirksame Bestandteil der Schilddrüse haftet[1]). Sein Jodgehalt ist nur 0,5—0,8%. Der Eiweißkörper läßt sich weiter jodieren, verliert hierbei aber seine Wirksamkeit[2]). Durch Kochen mit Säuren läßt sich aus dem Thyreoglobulin ein ähnliches alkohollösliches Produkt wie aus dem Jodeiweiß gewinnen (Jodothyrin), das bis 14,5% Jod enthält und im Gegensatz zu den Produkten aus künstlich jodierten Eiweißstoffen physiologisch wirksam sein soll.

[1]) E. Baumann, Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 14. Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 481 (1896). A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901).

[2]) E. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 242 (1898).

Durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure wird der größte Teil des Jods in Freiheit gesetzt.

Auch bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure entsteht aus dem Thyreoglobulin ein jodhaltiges, in Wasser unlösliches Produkt. Es gibt die Xanthoproteinsäurereaktion, keine Biuretprobe, keine Millon- und Molisch-Reaktion.

Eine Beziehung zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse und seiner physiologischen Funktion besteht aber anscheinend nicht. Der Jodgehalt steht in enger Beziehung zur Art der Ernährung. Jod enthält die Schilddrüse des Pflanzenfressers in Mengen, die nach den Gegenden wechseln. Es scheint, als ob in Gegenden, in denen das Gestein des Bodens jodhaltig ist, Jod in die Pflanzen und mit ihnen in den tierischen Organismus gelangt.

Die Schilddrüsen der reinen Fleischfresser sind jodfrei, werden aber bei Zufuhr von Jodalkalien jodhaltig. Auch beim Menschen kann der Jodgehalt der Schilddrüse, der z. B. bei Gesunden in Schweden im Mittel 8,05 mg betrug, unter dem Einfluß medikamentöser Jodzufuhr zunehmen [1]).

f) Nitrierung von Albumin und Globulin.

Bei der Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure in der Kälte treten anscheinend Nitrogruppen in die aromatischen und heterozyklischen Kerne des Eiweißes [2]). Gleichzeitig findet aber auch leicht durch Hydrolyse eine Abspaltung gewisser Gruppen in Form von Albumosen und vermutlich auch eine Oxydation von Schwefel statt. Unterbricht man die Wirkung hinreichend früh, so erhält man ein in Wasser unlösliches „Xanthoprotein“. Es wird durch Pepsinsalzsäure rasch und vollständig unter Bildung von Albumosen gespalten. Beim Kochen mit Säuren entstehen aus ihm kristallinische Produkte. Verfüttert man Xanthoprotein an eine Ratte, so enthält der Harn dieses Tieres Nitroprodukte.

Rauchende Salpetersäure (5 T. auf 1 T. trockenes Eiweiß) oxydiert die Eiweißkörper unter Bildung von Oxalsäure und Paranitrobenzoesäure (Ausbeute 0,6—1,5 % vom Gewicht des Eiweißes).

g) Oxydation von Albumin und Globulin.

α) Mit Wasserstoffsuperoxyd.

Oxyprotein. Unter dem Einfluß von Wasserstoffsuperoxyd [3]) entsteht bei Zimmertemperatur allmählich, schneller bei Bruttemperatur und Gegenwart von Platinmohr in einer schwach sauren Lösung von kristallisiertem Ovalbumin ein Niederschlag, der sich durch Lösen in

---

[1]) S. Jolin, Centralbl. f. Physiol. **21**, 26 (1907).

[2]) O. Löw, Journ. f. prakt. Chem. [2], **3**, 180 (1876), [2], **5**, 433 (1872). F. Obermayer, Centralbl. f. Physiol. **6**, 300 (1892). M. Nencki und N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 394 (1885).

[3]) Fr. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 86 (1899).

verdünnten Alkalien und Säuren reinigen läßt. Der entstandene Körper, das Oxyprotein, hat die folgende Zusammensetzung:

Oxyprotein	50,85% C,	6,8% H,	14,6% N,	1,2% S,	26,5% O,
krist. Ovalbumin	52,26% C,	7,4% H,	15,2% N,	1,23% S,	23,9% O.

Der wesentliche und anscheinend einzige Unterschied gegenüber der Muttersubstanz besteht in einer Zunahme des Sauerstoffs. Es hat eine Oxydation irgend einer vorher indifferenten Gruppe zu einer stärker sauren Gruppe stattgefunden. Das Oxyprotein ist ein amphoterer Elektrolyt, hat aber einen stärker sauren Charakter als das Ovalbumin.

Gegen den naheliegenden Gedanken, daß die Oxydation am Schwefelatom stattgefunden hat, spricht die Tatsache, daß sich beim Kochen mit alkalischer Zinklösung aus dem Oxyprotein ebensoviel Schwefelalkali abspalten läßt, wie aus dem Ovalbumin.

Das Oxyprotein gibt eine besonders starke Biuret- und Millon-Reaktion. Um so auffallender war es, daß es nicht gelang, bei der Spaltung Tyrosin zu erhalten. Oxyprotein gibt ferner die Molischsche und Adamkiewiczsche, nicht die Liebermannsche Reaktion. Von Alkaloidreagentien wird es aus saurer Lösung gefällt. Die Alkaliverbindung des Oxyproteins wird durch Alkohol nicht gefällt, Metallsalze geben keine Niederschläge.

In stark sauren und alkalischen Lösungen wird Eiweiß durch Wasserstoffsuperoxyd gespalten, indem dieses durch seine Oxydationswirkung die hydrolysierende Wirkung von Säuren und Alkalien verstärkt (Bildung von Azeton und Isovaleraldehyd s. S. 321).

β) Mit Kaliumpermanganat.

Das Kaliumpermanganat wirkt auf die verschiedenen Eiweißkörper gleichzeitig oxydierend und spaltend[1]). Läßt man eine Lösung von Ovalbumin mit einer Menge von Permanganat, die der Hälfte bis dem gleichen Gewicht des Eiweißes entspricht, 2—3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, so bildet sich unter Entwickelung von Wärme und Entweichen von Ammoniak in überwiegender Menge eine Säure, die Oxyprotsulfonsäure. Sie läßt sich aus dem Filtrat des Manganschlammes durch verdünnte Salz- oder Schwefelsäure ausfällen. Sie ist in Wasser fast unlöslich, frisch gefällt ist sie in konzentrierten Mineralsäuren löslich und kann durch Wasser aus der sauren Lösung wieder unverändert ausgefällt werden.

Die Oxyprotsulfonsäure hat die folgende Zusammensetzung:

51,21% C, 6,89% H, 14,59% N, 1,77% S, 25,54% O.

Sie bildet mit 4,08% Natrium ein neutrales, lösliches und mit den äquivalenten Mengen Kalzium und Kupfer unlösliche Salze. Zur

[1]) R. Maly, Monatsh. f. Chem. **6**, 107 (1885); **9**, 255 (1888). Jahresber. f. Tierchem. **15**, 6, **18**, 10. Oskar Loew, Journ. f. prakt. Chem., N. F. **31**, 129. Jahresber. f. Tierchem. **15** (1885), 13. R. Bernert, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). St. Bondzynski-L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 225 (1894). Fritz Loening, Oxydation von Eiweiß mit übermangansauren Salzen. Inaug.-Diss. Jena 1903.

Lösung erfordert sie weniger Natrium als 4,08%, die Lösungen sind dann sauer; auch löst sich die Säure in den Alkalisalzen der organischen Säuren (vgl. Kasein).

In ihrer Zusammensetzung steht sie sehr nahe dem Oxyprotein. Wie dieses ist sie sauerstoffreicher als das Eiweiß und enthält die übrigen Elemente in ähnlichem Verhältnis wie dieses. Auffallend ist der hohe Gehalt an Schwefel. Auch aus der Oxyprotsulfonsäure läßt sich ähnlich wie aus dem Oxyprotein noch ein erheblicher Teil des Schwefels in nicht oxydiertem Zustande abspalten, ein Teil scheint aber oxydiert zu sein.

Die Oxyprotsulfonsäure gibt die Reaktion von Molisch, aber ebensowenig wie das Oxyprotein, die Reaktion von Millon und Adamkiewicz.

Bei der Spaltung mit Säuren bildet sich auch kein Tyrosin, es entstehen aber andere Aminosäuren (Asparaginsäure?) und Basen (Lysin)[1]). Beim Erhitzen mit Baryt auf 140 bis 170° entsteht neben Ammoniak und etwas Pyrrol kohlensaurer, oxalsaurer und schwefligsaurer Baryt. Das Filtrat der Barytsalze enthielt außer Essigsäure viel Leuzin, aber wieder kein Tyrosin.

Bei der Kalischmelze wurde etwas Schwefeldioxyd erhalten, sowie die Säuren der Fett- und Oxalsäurereihe, aber auch keine aromatischen Körper, weder Phenol, Indol, Skatol, noch Paroxybenzoesäure. Zu einem entsprechenden Ergebnisse führte der Fäulnisversuch. Bei der Kalischmelze entstand aber Benzol und bei der Oxydation mit Chromsäure Benzoesäure.

Während also in der Oxyprotsulfonsäure anscheinend noch die Gruppe des Phenylalanins enthalten ist, ist die Gruppe des Tyrosins und Tryptophans bei der Oxydation des Eiweißes in einer Weise verändert worden, daß sie sich im Molekül weder durch ihre Reaktionen (Millon-Adamkiewicz) zu erkennen geben, noch sich ihre Derivate unter den Spaltungsprodukten nachweisen lassen. Sie sind auch nicht etwa bei der Oxydation des Eiweißes abgespalten worden. Als Spaltungsprodukte entstehen neben der Oxyprotsulfonsäure außer Ammoniak nur „Albumosen“. Aber auch diese geben zwar die Biuret- und Molischsche Probe, doch weder Xanthoprotein- noch Millons, noch Adamkiewiczs Reaktion. Bei der Kalischmelze bilden sie kein Indol und Skatol, es entwickelt sich nur ein pyridinähnlicher Geruch. Diese Albumosen sind schwefelfrei.

Es scheint, als ob bei der Oxydation mit Permanganat die im Eiweiß enthaltenen Tyrosin- und Tryptophangruppen in ähnlicher Weise angegriffen werden, wie diese Substanzen selbst durch Ozon[2]).

Die Oxyprotsulfonsäure hat noch die sehr interessante Eigenschaft, daß sie durch Pepsin verdaut wird und zwar ohne daß man nötig hat, eine Säure hinzuzusetzen. Es entsteht eine bisher nicht näher untersuchte „Oxypeptonsulfonsäure“.

---

[1]) Siegfried, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 418 (1891).

[2]) C. Harries und K. Langheld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 373 (1907).

Bei weiterer Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung entstehen aus der Oxyprotsulfonsäure teils durch basisch-essigsaures Blei fällbare Säuren (Peroxyprotsäuren), teils basische, durch Quecksilberchlorid oder Quecksilberazetat fällbare Substanzen. Es sind anscheinend bisher nicht genügend charakterisierte Gemenge.

Über die Art, wie die Oxydation des Eiweißes mit Permanganat verläuft, läßt sich bisher nichts Sicheres sagen. Die Bildung von Oxalsäure, die man bei der Zersetzung der Oxyprotsulfonsäure durch Baryt beobachtet, erklärt O. v. Fürth[1]) nach folgendem Schema: Aus Polypeptidgruppen

$$-NH\cdot\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}H\cdot CO-NH\cdot\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}H\cdot CO-$$

entstehe durch Oxydation

$$-NH\underset{\displaystyle CO_2H}{\underset{|}{C}}HCO-NH\cdot\underset{\displaystyle CO_2H}{\underset{|}{C}}H\cdot CO-$$

daraus durch Kohlensäureabspaltung

$$-NH\cdot CH_2CO-NH\cdot CH_2\cdot CO-$$

daraus durch Oxydation

$$-NH\cdot CO\cdot CO-NH\cdot CO\cdot CO-$$

und dieser Komplex zerfalle in Ammoniak und Oxalsäure, daneben entstehe auch Oxamin und Oxaminsäure (s. u. S. 694).

---

[1]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 324 (1905).

46. Kapitel.

Die einfachen, phosphorhaltigen Eiweißstoffe. 1. Das Kasein der Kuhmilch. 2. Das Kasein der Frauenmilch. 3. Vitelline. 4. Ichthuline. 5. Zellnukleoalbumine.

Die einfachen, phosphorhaltigen Eiweißstoffe.

Die einfachen, phosphorhaltigen Eiweißstoffe oder Nukleoalbumine sind scharf zu unterscheiden von den ebenfalls phosphorhaltigen Nukleoproteiden. Die ersteren sind einfache, den Albuminen und Globulinen nahestehende Körper, welche bei der hydrolytischen Spaltung sowie bei der Fäulnis und Oxydation neben Phosphorsäure im wesentlichen dieselben Spaltungsprodukte wie jene geben. Aus den Nukleoproteiden entstehen dagegen bei der hydrolytischen Spaltung neben den Umwandlungsprodukten einer Eiweißkomponente eine Reihe anderer chemisch wohldefinierter Stoffe: Kohlehydrate, Purine und Pyrimidine.

Zu den Nukleoalbuminen gehören die Kaseine, die Vitelline und Ichthuline sowie gewisse phosphorhaltige Bestandteile des Zellprotoplasmas.

1. Das Kasein der Kuhmilch.

Von den Kaseinen ist das am leichtesten zugängliche und am eingehendsten untersuchte das Kasein der Kuhmilch[1]).

Das Kasein hat den Charakter einer schwachen Säure. In der Milch ist es enthalten als Salz und zwar als Kalziumsalz, es läßt sich durch Zusatz von Säuren aus der Milch ausfällen.

Darstellung von Kasein. Abgerahmte Milch wird mit dem doppelten bis vierfachen Volumen Wasser verdünnt und mit soviel Essigsäure versetzt, daß das Gemisch etwa 1 ‰ Essigsäure enthält. Der Niederschlag wird auf einem Koliertuch gesammelt, abgepreßt, in Wasser suspendiert, durch Ammoniak in Lösung gebracht und durch Essigsäure gefällt. Lösung und Fällung wird besonders auch zur Entfernung anderer mit niedergerissener Eiweißstoffe noch zweimal wiederholt. Zum Schluß wird der Niederschlag mehrmals mit neuen Mengen Alkohol verrieben, mit Äther entfettet und an der Luft getrocknet.

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 227 (1883); **9**, 296 (1885).

Das Kasein bildet ein farbloses Pulver von der Zusammensetzung

53,0 % C, 7,0 % H, 15,7 % N, 0,76 % S, 0,85 % P, 22,69 % O.

Es ist in Wasser so gut wie unlöslich, löst sich aber leicht und vollkommen in den Hydraten der Alkalien und Erdalkalien. Die Lösungen gerinnen nicht beim Kochen.

Die für Phenolphtalein neutralen Lösungen des Kaseins in Natronlauge enthalten auf 1 g Kasein 0,881 Millimol Natriumhydroxyd [1]). Das Äquivalentgewicht des Kaseins ist hiernach 1000/0,881 = 1135. Das Molekulargewicht des Kaseins ist ein vielfaches hiervon und zwar mindestens das vierfache, vielleicht auch das fünf- oder sechsfache [2]).

Das Verhalten des Kaseins entspricht dem einer schwachen vier- oder auch mehrbasischen Säure [1]). Dementsprechend bildet es saure Salze. Es lassen sich aber nicht ein-, zwei- etc.-basische Salze darstellen. Die Lösungen der Kaseinsalze unterliegen, wie die der Salze aller schwachen Säuren der hydrolytischen Spaltung, sie reagieren für Lackmoid, Methylorange und entsprechend starke Indikatoren alkalisch. Die Lösungen enthalten neben dem betreffenden Kation und Hydroxylionen das Anion des Kaseins, ferner elektrisch neutrales, nicht dissoziiertes Kasein, sowie nicht dissoziiertes Kaseinsalz. Vom Kasein ist in solchen Kaseinlösungen nur das Anion gelöst, das nicht dissoziierte Kasein — also ein in Wasser unlöslicher Körper — ist nur suspendiert oder „kolloidal gelöst". Die Kaseinlösung ist deshalb nicht klar, sondern opalisiert. Die Opalisierung ist infolge stärkerer Hydrolyse stärker in den sauren Lösungen und wird um so schwächer, je mehr man die hydrolytische Wirkung des Wassers durch Zusatz von OH-Ionen zurückdrängt. Sie ist stärker in den Salzen der schwächeren Basen, als in denen der stärkeren. Die sauren Kalziumsalze des Kaseins sind milchweiß, ohne daß sie etwa unter dem Mikroskop Trübungen zeigen.

Die für Phenolphtalein neutralen Kaseinlösungen lassen sich durch Chlornatrium nicht aussalzen, aber durch Magnesiumsulfat beim Erwärmen auf 40° C [3]). Eine für Phenolphtalein neutrale 4 %ige Lösung von Kasein ist nur wenig opaleszent, wenn sie in 10 ccm bis 2,8 ccm gesättigte Ammonsulfatlösung enthält. Bei einem Gehalt von 3 ccm entsteht, ohne daß vorher die Trübung zugenommen hat, eine Fällung [4]).

Aus seinen Salzen scheidet sich das Kasein ab bei Zusatz von Säuren. Die Menge der erforderlichen Säuren entspricht selbstverständlich annähernd ihrer Stärke. Bei Versuchen zur Ausfällung von Kasein und ähnlichen Säuren aus ihren Salzen ist die Prüfung der

---

1) E. Laqueur-O. Sackur, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 197 (1903).

2) W. A. Osborne, The Journ. of Physiol. **27**, 398 (1901).

3) Erwin Kobrak, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1900. Sigval Schmidt-Nielsen, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 311 (1907).

4) Vergl. dagegen F. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 411 (1898).

Reaktion mit rotem Lackmoidpapier ein wertvolles Hilfsmittel; solange die Lösung noch das Salz enthält, wird rotes Lackmoidpapier gebläut.

Das Kasein hat aber nicht nur saure Eigenschaften, sondern auch basische. Frisch gefällt, löst es sich leicht in einem Überschuß von Salzsäure und Phosphorsäure, schwieriger in Essigsäure und noch schwerer in Schwefelsäure. Die Lösungen des „Azidkaseins“ lassen sich durch Salze fällen, sowie durch die Alkaloidreagenzien[1]). Mit den Metallsalzen bildet Kasein in Wasser unlösliche Verbindungen, die noch sauer reagieren und sich in Alkalien und den Alkalisalzen schwacher Säuren lösen. In diesen Lösungen ist das Metall nicht durch die Ionenreaktionen nachweisbar. Die unlösliche Metallverbindung verhält sich also wie eine komplexe Säure, die mit Alkalien lösliche Salze gibt. Näher untersucht wurden die Silberverbindungen.

Die Lösungen des Kaseins drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, auf Kasein berechnet ist $[\alpha]_D$ —76 bis 80°.

Erhitzt man trockenes Kasein, so zersetzt es sich unter Bildung eines in Alkalien unlöslichen Teils (Kaseid) und eines löslichen, dem Kasein ähnlichen Körpers (Isokasein)[2]).

Das durch Säuren aus der Milch gefällte Kasein, das durch wiederholtes Lösen in verdünntem Ammoniak und Fällen mit Essigsäure gereinigt wurde, verhält sich wie ein einheitlicher chemischer Stoff. Gegenüber Zweifeln, die auch neuerdings an der Einheitlichkeit des Kaseins aufgetaucht sind, sei an das Wort Hammarstens[3]) erinnert, „daß es wohl kaum ein Gebiet der organischen Chemie gibt, wo es leichter ist, eine fast beliebig große Zahl von Modifikationen oder Stoffen zu schaffen als auf dem Gebiete der Eiweißstoffe . . . . . Es ist deshalb auch äußerst wichtig in jedem speziellen Falle genau zu prüfen, ob die isolierten Produkte wirklich als präformierte Eiweißstoffe anzusehen sind, oder ob sie vielleicht nichts anderes als Produkte der chemischen Eingriffe darstellen.“ Dies sei auch hervorgehoben gegenüber einigen neueren Arbeiten, die sich auf die charakteristischste Eigenschaft des Kaseins, auf die Gerinnung des Kaseins durch Lab beziehen.

Die für Phenolphtalein sauer reagierenden, löslichen Salze des Kaseins verwandeln sich unter dem Einfluß des Labfermentes der Magenschleimhaut in Salze des Parakaseins. Diese Salze sind in salzhaltigen Lösungen schwerer löslich als die des Kaseins. Setzt man z. B. zu einer für Phenolphtalein sauren Lösung von Kaseinnatrium, die eine gewisse Menge von Chlorkalzium, Kalziumphosphat, Kalziumsulfat oder die entsprechenden Baryum-, Magnesium- u. a. Salze[4]) enthält, etwas Labferment, so gerinnt die Lösung; es scheidet sich das betreffende Salz des Parakaseins aus. Hierauf beruht auch die Gerinnung der Milch durch Lab. Die Milch reagiert für

[1]) E. Kobrak - F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 77 (1900). F. Röhmann - L. Hirschstein, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 288 (1903).

[2]) O. Sackur - E. Laqueur, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 193 (1903).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 228 (1882).

[4]) L. v. Lundberg, Jahresber. f. Tierchem. **6** (1876), 11.

Phenolphtalein sauer; sie enthält neben dem Kalziumsalz des Kaseins Kalziumphosphat. Auf Zusatz von Lab entsteht ein Niederschlag von Parakasein, Kalzium und Phosphorsäure, der, wenn er in einer fetthaltigen Milch entsteht, das Fett mit niederreißt und so den „Käse" bildet.

Zum Zeigen der Gerinnung des Kaseins durch Lab löst man 0,3 g Kasein in 10 ccm Kalkwasser und setzt langsam soviel einer etwa 0,4 %igen Phosphorsäure hinzu, als erforderlich ist, um mit dem Kalkwasser allein eine für Phenolphtalein neutral reagierende Flüssigkeit zu bilden. Die vorher schwach opaleszente Lösung von Kasein in Kalkwasser wird durch den Zusatz von Phosphorsäure milchweiß und verwandelt sich beim Zufügen von Lab in einen festen Kuchen, aus dem sich nach einiger Zeit eine farblose, nur minimale Mengen von Eiweiß enthaltende Flüssigkeit abscheidet.

Die Umwandlung, welche das Kasein durch das Labferment erfährt, erinnert an die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen durch das Fibrinferment des Blutes, sowie an die Gerinnung des Muskeleiweißes. Worin sie besteht, ist aber hier ebensowenig wie dort aufgeklärt.

Was man weiß ist folgendes: Die sauren Kaseinsalze — sowohl die der Alkalien wie Erdalkalien — erfahren die Umwandlung in Parakasein durch das Lab auch bei Abwesenheit von Salzen, im besonderen von Kalksalzen. Man erkennt dies daran, daß sich nach Einwirkung des Labs das Eiweiß — Parakasein — aus der Lösung durch eine geringere Menge von Salzen (Chlorkalzium, Ammonsulfat) fällen läßt als vorher [1]).

Vergleicht man die „Fällungsgrenzen" (vgl. S. 658) einer Kasein- und Parakaseinlösung, deren Azidität 55 % der Azidität des Kaseins bezw. Parakaseins beträgt, bei Zusatz von Ammonsulfat, so ist die

untere Fällungsgrenze für Kasein 2,4, für Parakasein 2,2,
obere „ „ „ 3,4, „ „ 2,6.

Die Azidität der Kaseinlösung ändert sich unter dem Einfluß des Labfermentes nicht, ebensowenig die elektrische Leitfähigkeit, dagegen wird die innere Reibung bis 20 % geringer [2]). Hiermit in Übereinstimmung stehen die Beobachtungen am Parakasein [3]) selbst.

Darstellung von Parakasein. Eine 10 %ige, für Phenolphtalein neutral reagierende Lösung von reinem Kasein in Kalkwasser wird mit der für die Gerinnbarkeit erforderlichen Menge Salzsäure versetzt [4]). Sodann wird die Lösung mit möglichst wenig eines salzfreien Labextraktes versetzt, 2 Stunden bei 40°, dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der entstandene Parakaseinkalk wird abfiltriert, in wenig Wasser „gelöst", das Parakasein mit verdünnter Essigsäure gefällt, der Niederschlag mit Alkohol und Äther behandelt und getrocknet.

Dieses Parakasein zeigt dieselbe Azidität und seine Lösungen haben dieselben Fällungsgrenzen, wie die durch Lab umgewandelten Kaseinlösungen.

---

1) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 103 (1896).
2) E. Laqueur, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 273 (1906).
3) Walter Laqueur, Tagebl. d. Naturf.-Vers. zu Meran 414.
4) Vergl. C. Courant - F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol **50**, 135 (1891).

Die Umwandlung von Kasein in Parakasein scheint darauf zu beruhen, daß aus dem großen Kaseinmolekül eine stickstoffhaltige Atomgruppe abgespalten wird. Wenn man von zwei gleichen Mengen derselben Kaseinnatriumlösung die eine mit Lab, die andere mit gekochtem, unwirksamem Lab versetzt und dann durch Zusatz der gleichen Menge derselben verdünnten Essigsäure aus beiden das Kasein bezw. Parakasein ausfällt, so enthält das Filtrat des Parakaseins mehr Stickstoff als das des Kaseins [1]).

Bestimmt man den Stickstoff im Parakasein selbst, so beträgt dieser 14,8—15,0 % gegenüber 15,6—15,8 % des verwendeten Kaseins. Es sind also etwa 5 % vom Gesamtstickstoff des Kaseins bei der Labgerinnung abgespalten worden. Der hierbei neben dem Parakasein entstehende Körper, das Molkeneiweiß, zeigt nach einer älteren Angabe [2]) sämtliche Peptonreaktionen und enthält 50,01—50,56 % C, 6,89—7,19 % H und 13,1 bis 13,59 % N. Sicheres ist aber bisher über die Eigenschaft des „Molkeneiweiß“ nicht zu sagen. Die phosphathaltige Flüssigkeit, aus der sich bei obiger Versuchsanordnung der Parakaseinkalk abgeschieden hat, zeigt schwache Eiweiß-, keine Albumosenreaktionen.

Die Lösungen des Kaseins gerinnen beim Kochen nicht, vorausgesetzt, daß sie nicht eine zu geringe Menge von Base enthalten. Die Lösungen geben die Biuretreaktion. Das Kasein gibt mit Salpetersäure die Xanthoproteinsäurereaktion, mit Millons Reagens Rotfärbung, der Schwefel wird beim Kochen mit Alkali als Schwefelalkali abgespalten, es gibt Adamkiewiczreaktion, aber keine oder nur eine schwache Molischsche Probe.

Bei der Spaltung des Kaseins durch Mineralsäuren entstehen neben Phosphorsäure zum Teil dieselben Aminosäuren wie aus den Albuminen und Globulinen. Es zeigen sich aber nach der quantitativen Seite hin einige bemerkenswerte Unterschiede. Aus 100 Teilen Kasein entstehen [3]):

	Kuhmilch	Ziegenmilch	Frauenmilch
Tyrosin	4,5	4,05	4,71
Leuzin	10,5	7,4	
Alanin	0,9	1,5	
Prolin	3,1	4,62	
Phenylalanin	3,2	2,75	
Asparaginsäure	1,2	1,1	
Glutaminsäure	10,7	11,25	

Ferner aus Kuhkasein: Aminovaleriansäure (1,0), Serin, Zystein (0,04 %), Tryptophan 1,5 % und 2,4 % Ammoniak. Dazu kommen

[1]) W. Laqueur a. a. O. Sigval Schmidt-Nielsen, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 322 (1907).

[2]) Hugo Köster, Jahresber. f. Tierchem. **11**, 14. Vergl. E. Fuld, Biochem. Zeitschrift **4**, 495 (1907).

[3]) E. Abderhalden-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 458 (1906).

nach Zd. H. Skraup[1]) Diaminoglutarsäure, Diaminoadipinsäure, Oxyaminobernsteinsäure, nach E. Fischer-E. Abderhalden[2]) eine Diaminotrioxydodekansäure.

Es fehlt hiernach dem Kasein das Glykokoll. Tyrosin, Glutaminsäure und Tryptophan entstehen in größerer Menge als aus Albuminen, Zystein entsprechend dem geringeren Schwefelgehalt weniger.

Außer den angeführten Aminosäuren entstehen Arginin, Histidin, Lysin (s. S. 296)[3]).

Aus dem negativen Ausfall der Molischschen Reaktionen schließt man auf ein Fehlen der „Kohlehydratgruppen“ im Kasein.

In ähnlicher Weise wie Albumine und Globuline wird auch das Kasein durch Trypsin unter Bildung der oben angeführten Aminosäuren usw. und Phosphorsäure gespalten. Besonders leicht erfolgt die Abspaltung des Tyrosins, viel langsamer die der Glutaminsäure[4]). Daneben entstehen auch bisher unbekannte phosphorhaltige, organische Verbindungen[5]).

Das Kasein ist ferner der einzige bisher bekannte Eiweißkörper, der unmittelbar und nicht erst nach vorheriger Einwirkung von Pepsinsalzsäure durch Erepsin in „Leuzin“ und Tyrosin usw. gespalten wird[6]).

Eine nähere Betrachtung erfordert die Verdauung des Kaseins durch Pepsinsalzsäure.

Wenn man phosphorhaltige Eiweißkörper mit Pepsinsalzsäure stehen läßt, so bildet sich meist ein gallertiger, phosphorreicher Niederschlag. Seine Zusammensetzung ist verschieden bei den Nukleoalbuminen und Nukleoproteiden (s. u.). Man bezeichnet den aus ersteren entstehenden Niederschlag als Paranuklein (Pseudonuklein), den sich aus letzteren bildenden als Nuklein.

Das Paranuklein ist in Alkalien, auch Barytwasser, löslich (Unterschied von Nuklein)[7]) und läßt sich aus diesen Lösungen durch Säuren wieder ausfällen. Durch Erhitzen mit verdünnten Alkalien wird der Phosphor als Orthophosphorsäure abgespalten.

Neben dem Paranuklein entsteht auch eine lösliche phosphorhaltige Säure und diese bildet sich ausschließlich — es kommt zu keiner Abscheidung von Paranuklein, wenn die Kaseinlösung von vornherein verdünnt war[8]). Eine Abspaltung von Phosphorsäure[9]) erfolgt durch Pepsinsalzsäure so gut wie gar nicht.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 274 (1904).
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 540 (1904).
3) Siehe auch H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 540 (1902).
4) E. Abderhalden - C. Voegtlin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 315 (1907).
5) R. H. Aders Plimmer - W. M. Bayliß, Centralbl. f. Physiol. **20**, 6 (1906).
6) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 140 (1902).
7) H. Giertz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 115 (1899).
8) E. Salkowski u. M. Hahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **59**, 225 (1894); **63**, 401 (1896). Centralbl. f. med. Wissensch. 1893, Nr. 28. J. Sebelien, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 443 (1895).
9) Plimmer und Bayliß a. a. O.

Diese Paranukleinsäure läßt sich durch Eisenammoniumsulfat[1]) oder aus essigsaurer Lösung durch Uranylazetat abscheiden. Das Eisensalz enthält 31,9% C, 4,43% H, 9,7% N, 2,55% P, 21,87% Fe, die Uranylverbindung 24,02% C, 4,00% H, 7,59% N, 4,27% P, 33,33% U, 26,81% O. Die Paranukleinsäure ist also sehr viel phosphorreicher als das Kasein. Auch aus ihr läßt sich durch Erhitzen mit Alkali der Phosphor als Orthophosphorsäure abspalten. Von 100 T. ihres Stickstoffs sind 23,8 Amid-, 18,7 Diamino-, 56,7 Monoaminostickstoff. Die Zahl für den Amidstickstoff ist eine sehr hohe (vergl. S. 299). Bei der hydrolytischen Spaltung wurden erhalten 13,4 Glutaminsäure, 7,0 Lysin. 1,5 Isoleuzin, 1,4 Aminovaleriansäure. 1,3 Leuzin, 1,0 Asparaginsäure, 0,9 Prolin, 0,4 Histidin, 0,2 Arginin, 0,1 Phenylalanin, Spuren von Tyrosin. Die Paranukleinsäure ist anscheinend eine Polypeptidphosphorsäure[2]).

Der Bildung des Paranukleins und der Paranukleinsäure geht die Bildung einer phosphorhaltigen Albumose voraus[3]). Beide sind also nicht primäre Spaltungsprodukte des Kaseins.

Durch Fraktionierung mit Salzen, speziell mit Ammonsulfat lassen sich die durch Pepsinsalzsäure entstehenden Produkte in ähnlicher Weise zerlegen, wie die Verdauungsprodukte der Albumine und Globuline: In primäre Albumosen, Deuteroalbumosen und Peptide[4]). Die primären Albumosen bestehen nur aus Substanzen von ähnlichem Verhalten, wie die Protalbumose. Es fehlen Produkte, welche der Heteroalbumose entsprechen, was vielleicht im Zusammenhang damit steht, daß im Molekül des Kaseins Glykokollgruppen fehlen (s. S. 672).

Die sekundären Albumosen enthalten eine Thioalbumose, aus der sich der Schwefel durch Alkali abspalten läßt. Sie zeigt dasselbe Verhalten zu Ammonsulfat wie die entsprechende Fraktion des Serumglobulins.

Nur in geringer Menge tritt eine Albumose auf, welche die Molischsche Probe schwach zeigt.

Die Peptide geben keine Millonsche Reaktion.

Alle untersuchten Fraktionen enthielten Phosphor, besonders reichlich die erste Fraktion der sekundären Albumosen.

Halogenierung des Kaseins. Wie die Albumine und Globuline, so reagiert auch das Kasein leicht mit den Halogenen. Erwärmt man ein inniges Gemisch von 8 Teilen Kasein und 2 Teilen fein gepulvertem Jod auf dem Wasserbad unter Umrühren[5]), so bildet sich ein gleichmäßiges braunes Pulver, das sich im Soxhletschen Apparat durch Äther von überschüssigem Jod befreien läßt. Das Präparat — Perjodkasein — enthält 17,8% Jod. Es löst sich in verdünntem heißem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten in braunen Flocken aus. Der größte Teil seines Jods ist locker ge-

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 245 (1901). Centralbl. f. med. Wissensch. **28**, 865 (1901).
[2]) A. Reh, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 1 (1908).
[3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 297 (1899).
[4]) F. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 411 (1898).
[5]) A. Liebrecht, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1824 (1897).

bunden. Durch Behandeln mit unterschwefligsaurem Alkali wird das Perjodkasein entfärbt. Es entsteht hierbei Jodkasein mit 5,7 % Jod. Dieses hat wie das Kasein den Charakter einer Säure, löst sich in verdünnten Alkalien und fällt beim Ansäuern unverändert wieder aus. Im Gegensatz zum Kasein löst es sich in Natriumsulfit nicht auf. Es enthält Phosphor und Schwefel.

Beim Kochen mit 10 %iger Schwefelsäure verwandelt sich das Perjodkasein in ein rotbraunes Pulver, das sich in verdünntem Alkali löst und durch Säuren wieder fällen läßt. Durch Auskochen mit 70 % Alkohol erhält man aus dem so gereinigten Produkt das Kaseojodin. Es scheidet sich beim Erkalten aus dem Alkohol ab und kann wiederholt aus 70 % Alkohol umgelöst werden. Es enthält 8,5—9,3 % Jod. Es löst sich in verdünntem Alkali, läßt sich durch Säuren wieder fällen und gibt starke Biuretreaktion (s. o. S. 682).

Oxydation des Kaseins. Beim Kochen des Kaseins mit verdünnter Salpetersäure wurde Oxyglutarsäure erhalten, also ein Oxydationsprodukt der bei der Hydrolyse entstehenden Glutaminsäure[1]). Durch rauchende Salpetersäure entsteht auch aus Kasein Paranitrobenzoesäure als Oxydationsprodukt des Phenylalanins[2]).

Bei Einwirkung von Bromlauge entweicht, wie bei anderen Eiweißkörpern etwa 20 % des Gesamtstickstoffs gasförmig. Nach der Behandlung mit Bromlauge ließ sich unter den Spaltungsprodukten kein Arginin mehr nachweisen. Neben anderen Produkten fand sich normale Valeriansäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure u. a.[3]).

Auch bei der Desamidierung mit salpetriger Säure verhält sich das Kasein ähnlich den anderen Proteinen. Es verliert nur eine geringe Menge Stickstoff, der von den Hexonbasen herstammt. Das Desaminokasein liefert bei der Hydrolyse weniger Histidin, bedeutend weniger Arginin, kein Lysin[4]).

Durch Permanganat erfährt das Kasein wie die Albumine und Globuline, wenn man es in alkalischer Lösung allmählich mit dem Vierfachen seines Gewichtes Permanganat versetzt, eine Oxydation zu sauren Produkten „Peroxyprotsäuren“. Sie bilden in absolutem Alkohol und Chloroform leicht lösliche Ester, aus denen die Säuren durch Verseifen mit Ammoniak wieder gewonnen werden. Diese verhalten sich in bezug auf ihre Reaktionen und Spaltungsprodukte (Oxalsäure, Ammoniak, Leuzin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Aminovaleriansäure u. a.) ähnlich wie die Peroxyprotsäuren der Albumine und Globuline.

Bei mehrstündigem Erhitzen mit Barytwasser verlieren diese Peroxyprotsäuren die Gesamtmenge der (nahezu ein Drittel ihres Moleküls ausmachenden) Oxalsäuregruppen und einen erheblichen Teil des Stickstoffs, in ihm die Gesamtmenge der basischen Kom-

---

1) J. Habermann-R. Ehrenfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 231 (1902).
2) M. Nencki-N. Sieber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 394 (1885).
3) Zd. H. Skraup u. R. Witt, Monatsh. f. Chem. **28**, 605 (1907).
4) Zd. H. Skraup, Biochem. Zeitschr. **10**, 245 (1908).

plexe. Sie gehen hierbei in eine neue Art von Biuretkörpern, die „Desaminoprotsäuren“, über. Bei der hydrolytischen Spaltung der letzteren wurden Glutaminsäure, Leuzin, Benzoesäure und Ammoniak erhalten.

Während die Peroxyprotsäuren von Permanganat bei alkalischer Reaktion und Zimmertemperatur kaum mehr oder doch nur sehr langsam angegriffen werden, bieten sie nach Absprengung der Oxalsäurekomplexe dem Oxydationsmittel wieder neue Angriffspunkte dar. Die Oxydation schreitet mit großer Lebhaftigkeit weiter. Man gelangt so wieder zu einer neuen Gattung von amorphen Biuretkörpern, den „Kyroprotsäuren“. Durch Fällung mit neutralem Bleiazetat kann eine stark saure, sehr sauerstoffreiche Säure B von einer Säure A getrennt werden. Bei der Säurespaltung der letzteren wurden Leuzin, Glutaminsäure, Oxalsäure und Ammoniak gefunden, Benzoesäure und basische Komplexe jedoch vermißt. Die mit fortschreitender Oxydation in immer höherem Grade sich vollziehende Lockerung des Atomverbandes des Eiweißmoleküls kommt in dem Umstande zum Ausdruck, daß die Kyroprotsäuren etwa die Hälfte ihres Stickstoffs in lockerer, säureamidartiger Bindung enthalten und bei Behandlung mit salpetriger Säure im Verhältnis fünfmal mehr Stickstoff verlieren als das Kasein.

Der schrittweise Abbau des Eiweißmoleküls wird durch die mittlere prozentische Zusammensetzung der bei der Oxydation auftretenden Säuren und das Atomverhältnis des in ihnen enthaltenen Stickstoffs und Sauerstoffs veranschaulicht [1]).

	C	H	N	O	N : O
Kasein	53,0	7,0	15,7	22,65	1 : 1,26
Malys Oxyprotsulfonsäure .	51,21	6,89	14,59	25,54	1 : 1,53
Peroxyprotsäure A und B .	45,74	6,08	13,97	33,06	1 : 2,07
Kyroprotsäure A . . .	43,24	6,42	11,08	38,68	1 : 3,06
Kyroprotsäure B . . .	42,33	5,88	8,96	41,80	1 : 4,08

Die systematische Durchforschung des Eiweißabbaues mit Permanganat scheint nach diesen Untersuchungen neben der Hydrolyse für die Aufklärung der Struktur der Eiweißkörper von besonderer Wichtigkeit zu sein.

2. Das Kasein aus Frauenmilch.

Die Kaseine aus der Milch anderer Tierarten sind bisher nur wenig untersucht worden. Das Kasein der Ziegenmilch scheint, wie auch seine Spaltungsprodukte beweisen, dem der Kuhmilch sehr nahe zu stehen.

Das Kasein aus Frauenmilch ist von dem der Kuhmilch nicht unwesentlich verschieden. Es läßt sich aus der Frauenmilch

[1]) O. v. Fürth, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 296 (1905).

abscheiden, wenn man diese mit einer der Reaktion für rotes Lackmoid entsprechenden Menge verdünnter Essigsäure versetzt und dann der Dialyse unterwirft oder durch Zentrifugieren und Ätherextraktion das „Fett“ vorher entfernt. Es ist wie das Kuhkasein eine Säure und bildet ähnliche Salze. Die Azidität beträgt aber kaum zwei Drittel von der des Kuhkaseins [1]). Auch in der elementaren Zusammensetzung zeigt es bedeutende Unterschiede.

	C	H	N	P	S	O
Kuhkasein	53,00	7,00	15,70	0,85	0,80	22,65
Frauenkasein [2])	52,35	7,26	14,65			
	52,24	7,32	14,97	0,68	1,12	23,66

Das Frauenkasein gibt eine starke Molischsche Probe, die dem Kuhkasein fehlt (F. Röhmann). Dies im Verein mit dem verhältnismäßig niedrigen Stickstoffgehalt spricht für einen besonderen Reichtum des Frauenkaseins an Kohlehydratgruppen.

Durch wiederholtes Auflösen in sehr verdünntem Ammoniak und Fällen mit sehr verdünnter Essigsäure nimmt die Azidität des Kaseins zu. Es lassen sich dann auch Lösungen herstellen, welche unter denselben Bedingungen wie das Kuhkasein mit Lab gerinnen. Es ist also möglicherweise das „Kasein aus Frauenmilch“ eine Verbindung von echtem Kasein mit einem basischen Mukoid.

Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure entsteht auch aus dem Frauenkasein ein „Paranuklein“.

3. Vitelline.

Der Dotter des Hühnereies enthält in einer „Emulsion“ Eiweißstoffe, Fette, Lezithin und Farbstoffe. Die Eiweißstoffe lassen sich in ihrer Gesamtheit von den übrigen Bestandteilen durch Alkohol trennen. Durch den Alkohol werden sie gefällt, verändern aber hierdurch ihre Eigenschaften; sie werden in Alkohol unlöslich. Dieser durch Alkohol erzeugte Eiweißniederschlag stellt, nachdem er durch Auskochen mit Alkohol vollkommen von Lezithin usw. befreit worden ist, ein farbloses, weißes Pulver dar, das sich durch seinen Phosphorgehalt auszeichnet und „Vitellin“ genannt wird.

Die Koagulation vermeidet man, wenn man das Gelbei durch Schütteln mit Äther entfettet und das „Vitellin“ durch Fällen mit Kochsalz abscheidet. Der Niederschlag läßt sich in Wasser lösen und durch Kochsalz wieder fällen [3]).

---

[1]) E. Kobrak-F. Röhmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 69 (1900).

[2]) Makris, Studien über Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch. Inaug.-Diss. Straßburg 1876. A. Wroblewski, Jahresber. f. Tierchem. **24** (1894) 212. B. Bienenfeld, Biochem. Zeitschr. **7**, 262 (1907).

[3]) P. A. Levene-C. Alsberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 543 (1900).

Das „Vitellin“ ist aber ein Gemenge von mindestens zwei Eiweißstoffen, dem Dotterglobulin und dem Vitellin im engeren Sinne, dem Ovovitellin.

Um beide zu trennen[1]), schlägt man das Gelbei zu Schaum, läßt diesen zergehen und versetzt den flüssigen Anteil mit Ammonsulfatlösung. Den entstehenden Niederschlag behandelt man mit Äther, um Fett und Lezithin zu entfernen, löst unter Zusatz von Wasser und fügt auf 2 Vol. Lösung 1½ Vol. gesättigte Ammonsulfatlösung hinzu. Hierbei fällt das Globulin aus; aus dem Filtrat läßt sich durch weiteren Zusatz von Ammonsulfat das Ovovitellin abscheiden.

Eine Trennung scheint auch über die Kupferverbindung möglich[2]) zu sein.

Das **Ovovitellin** gerinnt in einer 22 % Ammonsulfat enthaltenden Lösung bei 60°. Einleiten von Kohlensäure bewirkt in seiner Lösung starke Trübung, die auf Zusatz von Ammoniumchlorid bis auf eine leichte Opaleszenz, auf Zusatz von Sodalösung vollkommen verschwindet. Bei der Dialyse der salzhaltigen Lösung, ebenso beim Verdünnen der Lösung mit Wasser fällt es als feinflockiger Niederschlag.

Das Ovovitellin gibt die Biuret-, Xanthoprotein-, Molisch- und Adamkiewiczsche Probe. Die elementare Zusammensetzung ist:

Ovovitellin	50,0 % C,	6,6 % H,	16,6 % N,	0,91 % S,	0,36 % P,	25,53 % O.
„Vitellin“[3])	51,24 „	7,2 „	16,4 „	1,04 „	0,94 „	23,40 „

Weitere Angaben beziehen sich auf das Gemisch der beiden Eiweißkörper, das auch im folgenden kurz als „Vitellin“ bezeichnet sein soll.

Das „Vitellin“ enthält 0,037 % Eisen, es löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren und Alkalien, sowie Alkalikarbonaten. Aus seiner Lösung im Gelbei wird es durch viel Wasser (nicht durch Sättigen mit Kochsalz) gefällt; es löst sich in Salzen. In Berührung mit Wasser wird es bald unlöslich.

Läßt man Vitellin in stark ammoniakalischer etwa 12 %iger Lösung etwa 2 Stunden stehen, so entsteht die Avivitellinsäure[4]). Sie wird aus der mit Essigsäure neutralisierten, mit überschüssiger Pikrinsäure und Essigsäure versetzten und filtrierten Flüssigkeit durch Alkohol gefällt. Der Niederschlag wird durch Auflösen und Fällen mit salzsäurehaltigem Alkohol gereinigt und in das Kupfersalz übergeführt. Aus letzterem berechnet sich die Zusammensetzung der Avivitellinsäure zu

32,31 % C, 5,58 % H, 13,13 % N, 9,88 % P, 0,33 % S, 0,57 % Fe.

---

[1]) Alfred Groß, Zur Kenntnis des Ovovitellins. Inaug.-Diss. Straßburg 1899. Daselbst s. Literatur.

[2]) Siehe Levene-Alsberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 551 (1900).

[3]) Th. B. Osborne-George F. Campell, Chem. Centralbl. 1900, II, 539. Journ. amer. chem. society **22**, 413.

[4]) P. A. Levene-C. Alsberg a. a. O.

Sie ist in Wasser unlöslich, löst sich in Alkalien und Azetaten, besonders Ammoniumazetat; die Baryum-, Kupfer- und Eisensalze sind unlöslich. Das Kalium- und Natriumsalz, nicht das Ammonsalz, werden unter Alkohol unlöslich.

Die Avivitellinsäure gibt die Biuretprobe und Millons-Reaktion. Beim Kochen mit 20%iger Salzsäure entstand in reichlicher Menge Melanin (Umwandlungsprodukt von Kohlehydratgruppen?), Arginin (17,8% des N), Histidin (3% des N) u. a. Schon bei kurzem Erwärmen mit einer 2%igen Lösung von kohlensaurem Natrium wird Phosphor als Phosphorsäure abgespalten.

Die Bildung der Avivitellinsäure ist wohl als das Produkt einer nicht sehr tiefgreifenden hydrolytischen Spaltung anzusehen. Ihre Untersuchung zeigt, daß sie und somit auch das Vitellin selbst außer den basenbildenden Gruppen auch die tyrosinbildende Gruppe enthält.

Die stickstoffhaltigen Produkte, die bei der vollständigen hydrolytischen Spaltung des Vitellins entstehen, sind die folgenden[1]):

Glykokoll 1,1, Alanin vorhd., Valin 2,4, Leuzin 11,0, Asparaginsäure 0,5, Glutaminsäure 12,0, Phenylalanin 2,8, Prolin 3,3, Serin fehlt, Tyrosin 1,6. Das Vitellin unterscheidet sich von dem Kasein durch seinen Gehalt an Glykokoll und seinen geringeren Gehalt an Tyrosin.

Es gelang ferner C. Neuberg[2]) der Nachweis, daß im Vitellin Kohlehydratgruppen vorhanden sind. Bei der Spaltung des Vitellins mit Bromwasserstoff entstehen Produkte, aus denen sich bei der Oxydation mit Salpetersäure Isozuckersäure und eine zweite, isomere Dikarbonsäure, anscheinend d-Zuckersäure bildeten. Die erstere entsteht vermutlich aus dem Glykosamin, die Muttersubstanz der letzteren ist noch unbekannt.

Bei der Verdauung des Vitellins mit Pepsinsalzsäure bildet sich ein der Avivitellinsäure zum mindesten sehr ähnliches Produkt, das in Wasser unlöslich und phosphorhaltig ist, ein Paranuklein bezw. eine Paranukleinsäure des Vitellins. Es enthält wie jene außer Phosphor auch Eisen. Löst man diesen Niederschlag in wässerigem Ammoniak und fällt mit Alkohol, so bleiben im Alkohol bedeutende Mengen Eiweiß und peptonartige, eisenfreie Substanzen. Der mit wenig Salzsäure, Alkohol und Äther behandelte bei 110° getrocknete Niederschlag (Bunges Hämatogen)[3]) enthielt

42,11% C, 6,08% H, 14,73% N, 0,55% S, 5,19% P, 0,29% Fe, 31,05% O.

Die Zusammensetzung bewegt sich also in derselben Richtung wie die des Avivitellins.

Das Hämatogen löst sich in Kalilauge mit gelblicher Farbe auf, aus der Lösung scheidet sich allmählich das Eisen als rotbrauner

---

1) E. Abderhalden-A. Hunter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 505 (1906).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3963 (1901).
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 56 (1884).

Niederschlag ab. In ammoniakalischer Lösung entsteht kein Niederschlag, setzt man aber zur ammoniakalischen Lösung etwas Ferrizyankalium hinzu und übersättigt darauf mit Salzsäure, so fällt ein weißer Niederschlag, der weiß bleibt. Das Eisen spaltet sich also als Oxyd ab [1]).

4. Ichthuline.

Chemisch und biologisch sind den Vitellinen an die Seite zu stellen die phosphor- und eisenhaltigen Eiweißstoffe der Fischeier, die Ichthuline [2]). Auch sie finden sich in den Eiern zusammen mit Lezithin; sie bilden den wesentlichen Bestandteil der Dotterplättchen.

Die Ichthuline werden in ähnlicher Weise wie die Vitelline gewonnen und haben auch eine ähnliche Zusammensetzung.

Ichthulin aus	C	H	N	S	P	Fe	O
Salmenrogen	52,5—53,3	8,0—8,3	15,2	1,0	0,6	—	22,7
Karpfenrogen	53,4	7,6	15,6	0,41	0,43	0,10	22,2
Kabeljaurogen	52,4	7,4	15,9	0,92	0,65	—	—
Barschrogen	51,6	6,9	14,8	1,15	0,74	—	—

Auch ihre Löslichkeit ist eine ähnliche. Bei der Pepsinverdauung entstehen auch aus ihnen Para-(Pseudo-)Nukleine.

Das Paranuklein aus Karpfeneiern liefert bei der Hydrolyse eine reduzierende Substanz, deren Osazon in gut ausgebildeten, doppeltbrechenden, strahlig büschelförmig angeordneten Nadeln kristallisiert.

Aus dem Ichthulin des Kabeljaueies ließ sich bisher eine reduzierende Substanz nicht gewinnen. Aus ihm entstand durch Einwirkung von Alkalien eine der Vitellinsäure entsprechende Ichthulinsäure, welche 32,6 % C, 6,0 % H, 14,0 % N, 0,15 % S und 10,3 % P enthielt [3]).

Auch das von Muzin befreite Ichthulin aus Barscheiern [4]) lieferte beim Kochen mit Säuren keine reduzierende Substanz. Es gab die Farbenreaktionen des Eiweißes, aber die Molischsche Probe nur sehr schwach.

In den Eiern ist das Ichthulin wie das Ovovitellin in einer Form enthalten, die in Neutralsalzen löslich ist. Durch sehr verdünnte Salzsäure wird es aus seinen Lösungen gefällt. Dieser Niederschlag ist sowohl in Salzen wie in sehr wenig Alkali löslich. Er

---

[1]) Siehe auch L. Hugounenq und A. Morel, Journ. de Physiol. **8**, 391 (1906).

[2]) G. Walter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 477 (1891).

[3]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 281 (1901).

[4]) O. Hammarsten, Skand. Arch. **17**, 113 (1905).

löst sich auch in einem Überschuß von Salzsäure. Auch aus dieser Lösung wird das Ichthulin wieder durch Alkali gefällt. Dieser Niederschlag ist aber in Salzen nicht löslich.

Die bisher beschriebenen Nukleoalbumine — Kaseine, Vitelline, Ichthuline — haben für die Tierarten, von denen sie gebildet werden, dieselbe Bedeutung. Sie bilden diejenigen Eiweißstoffe, welche die jugendlichen bezw. sich entwickelnden Organismen zum Aufbau ihres Körpers verwenden. Hierbei zeigt sich ein interessanter Unterschied zwischen Kasein einerseits und dem Vitellin und Ichthulin andererseits. Das Kasein ist eisenfrei, Vitellin und Ichthulin sind eisenhaltig. Das sich entwickelnde Säugetier enthält also mit seiner Nahrung keine wesentlichen Mengen von Eisen. Das Eisen, das es braucht, hat der Embryo bei seiner Entwickelung in seinen Organen, besonders in der Leber in organischen Verbindungen aufgespeichert. Von diesem Vorrat zehrt es, bildet es Blut u. a., bis es selbständig sich seine Nahrung zu suchen imstande ist. Das junge Hühnchen oder der sich entwickelnde Fisch und voraussichtlich alle anderen Tiere müssen im Nahrungsdotter auch das Eisen in leicht assimilierbarer Form, in organischer Bindung finden.

Auch unter den Reservestoffen, aus denen sich der pflanzliche Embryo entwickelt, finden sich Nukleoalbumine. Das Legumin der Erbsen ist ein solches. Es läßt sich durch sehr verdünntes Ammoniak extrahieren, durch Säuren fällen und gibt bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure ein Paranuklein [1]).

Von biologischem Interesse ist die Frage, ob sich die tierischen Nukleoalbumine im Tierkörper synthetisch bilden, aus phosphorfreien Eiweißkörpern und Phosphorsäure, oder ob sie von phosphorhaltigen Eiweißkörpern, die in der Pflanze gebildet werden, abstammen. Diese Frage ist bisher nicht entschieden.

Für den Fall, daß der tierische Organismus die Nukleoalbumine nicht synthetisch bildet, ist auch in Erwägung zu ziehen, ob sie aus den Nukleoproteiden der Zellkerne durch Abspaltung bestimmter Atomkomplexe entstehen. Manche histologischen Beobachtungen scheinen hierfür zu sprechen. Es ist deshalb auch berechtigt, für diese Gruppe von einfachen, phosphorhaltigen Eiweißkörpern die Bezeichnung Nukleoalbumine vorläufig beizubehalten.

Außer diesen Nukleoalbuminen, die sich in der Milch und den Eiern finden, begegnet man Nukleoalbuminen anscheinend in allen Zellen. Sie scheinen zu den wesentlichen Bestandteilen des Protoplasmas zu gehören. Man hat aus verschiedenen Organen phosphorhaltige Eiweißkörper extrahiert, die beim Kochen mit Säuren keine Purinbasen liefern, sich in verdünnten Alkalien lösen, durch Säuren fällbar sind und bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure ein Paranuklein liefern. Hierher wird gerechnet ein Nukleoalbumin aus der Rinden- und Marksubstanz der Nieren und ein Nukleoalbumin aus Leukozyten [2]).

---

[1]) A. Wiman, Jahresber. f. Tierchem. **27** (1897) 21.
[2]) Ingolf Lönnberg, Skand. Arch. **3**, 1 (1892).

Ein phosphorhaltiger Eiweißkörper läßt sich auch aus dem Fleischextrakt (Liebig) durch vorsichtigen Zusatz von Säure ausfällen und bildet vermutlich einen der Bestandteile von M. Siegfrieds „Fleischsäure“ [1]).

Manche dieser Substanzen erteilen ihren wässerigen oder ganz schwach alkalischen Lösungen eine schleimige Beschaffenheit. Der „Schleim“ der Rindergalle [2]) ist kein Mukoid (s. u.), sondern ein Nukleoalbumin, das mit manchen Schleimstoffen nur ihre Fällbarkeit durch sehr verdünnte Säuren gemein hat.

---

[1]) Arch. f. Physiol. 1894, S. 401. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 515 (1895).
[2]) L. Paijkull, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 196 (1887).

47. Kapitel.

Die zusammengesetzten Eiweißstoffe. 1. Mukoide. 2. Nukleoproteide.

Die zusammengesetzten Eiweißstoffe.

1. Mukoide.

Als Schleim bezeichnet man im gewöhnlichen Sprachgebrauch eine in Wasser gequollene, fadenziehende Masse. Der Histologe fügt als weiteres hinzu, daß diese Masse durch Essigsäure gefällt wird und sich mit gewissen Farbstoffen (S. 492) färbt. Diese Charaktere sind aber teils zu allgemein, teils nicht zutreffend Eine „schleimige Beschaffenheit“ zeigen auch Flüssigkeiten, welche Nukleoalbumine enthalten. Auch sie werden durch Säuren gefällt. Andererseits gibt es Schleimstoffe, welche sich durch Säuren nicht fällen lassen, die „Pseudomuzine“.

Die chemische Definition, die für die Mukoide gilt, ist zurzeit die folgende: Es sind Eiweißstoffe, die gegenüber anderen Eiweißstoffen durch einen niedrigen Stickstoffgehalt und auch niedrigen Kohlenstoffgehalt ausgezeichnet sind, beim Kochen mit Säuren in Eiweißstoffe bezw. deren Zersetzungsprodukte gespalten werden und gleichzeitig eine stickstoffhaltige, reduzierende Substanz (Glykosamin u. a.) liefern.

Es lassen sich unter den Mukoiden verschiedene Gruppen unterscheiden

a) Muzine
   α) echte Muzine, durch Säuren fällbar,
   β) Paramuzine, durch Säuren nicht fällbar,
b) Phosphomukoide,
c) Chondromukoide.

a) Muzine.

Die Muzine sind dadurch charakterisiert, daß die reduzierende Substanz, die aus ihnen beim Kochen mit Säuren entsteht, Glykosamin ist und daß sie phosphorfrei sind.

α) Echte Muzine.

Die echten Muzine sind in den Zellen, wenigstens zum Teil, in Form eines Muzinogens enthalten. Bei der Extraktion mit Wasser oder verdünnten Alkalien, Na_2CO_3 oder Kalkwasser, gehen sie als Salze in Lösung und lassen sich aus diesen Lösungen durch verdünnte Essigsäure oder Salzsäure fällen. Frisch gefällt lösen sich manche Muzine, wie das der Submaxillaris, im Überschuß der Salzsäure auf, lassen sich dann aber durch Verdünnen mit Wasser wieder ausscheiden, ein Verhalten, welches die Trennung von etwa vorhandenem Globulin ermöglicht.

Das aus saurer Lösung ausgefallene Muzin bildet nach dem Waschen mit Wasser und Behandeln mit Alkohol und Äther ein farbloses Pulver. Es ist eine in Wasser unlösliche Säure. Zur Neutralisation von 1 g sind, bei Anwendung von Lackmus als Indikator, 4,85 % Kalium erforderlich. Die neutralen Lösungen des Muzins koagulieren beim Kochen nicht. Die mit wenig Alkali hergestellten Lösungen haben schleimigen Charakter. Durch Metallsalze wird das Muzin aus seinen Lösungen gefällt; ebenso durch Gerbsäure und durch Alkohol bei Gegenwart von Salzen.

Erhitzt man eine Muzinlösung mit etwa 2 % HCl im kochenden Wasserbade, so färbt sich die Lösung dunkel und enthält nun eine reduzierende Substanz. Zu ihrem Nachweis fällt man die Produkte der Eiweißspaltung mit Phosphorwolframsäure und erwärmt das Filtrat mit Natronlauge und verdünnter Kupfersulfatlösung, wobei eine Abscheidung von Kupferoxydul eintritt, oder sucht aus dem Filtrat ein Osazon zu erhalten.

Echte Muzine sind enthalten in der Glandula submaxillaris [1]), im Sputum [2]), in den Sehnen [3]), in den Harnwegen [4]), in Aszitesflüssigkeit und Synovia [5]), im Nabelstrang [6]), in der Kornea [7]), im Mantel und Fuß von Schnecken [8]), in der Hülle von Fisch- [9]) und Froscheiern [10]).

---

[1]) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 163 (1887). O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 347 (1897).

[2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 561 (1901).

[3]) W. Loebisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 40 (1885).

[4]) K. A. H. Mörner, Skand. Arch. **6**, 332 (1895).

[5]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 202 (1891). G. v. Holst, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 144 (1904). E. Salkowski, Virchows Archiv **131**, 304 (1893).

[6]) Obolenski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **4**, 349 (1871). Hoppe-Seylers med.-chem. Unters. **4**, 590, Berlin 1871.

[7]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 213 (1893).

[8]) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885).

[9]) Derselbe, Skand. Arch. **17**, 113 (1905).

[10]) Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 40 (1882).

Die elementare Zusammensetzung der Muzine ist folgende:

Muzin aus	C	H	N	S	O
Submaxillaris	48,8	6,8	12,3	0,84	31,2
Sputum	48,2	6,9	10,7	1,41	32,8
Sehnen	48,3	6,4	11,7	0,81	32,7
Kornea	50,2	6,9	12,8	2,07	28,0
Barscheier	49,1	6,7	13,0	1,54	29,7
Schneckenfuß	50,3	6,8	13,6	1,7	27,4
Schneckenmantel	50,2	6,7	13,6	1,6	27,4

Sie weist darauf hin, daß auch in dieser Gruppe noch recht verschiedene Körper enthalten sind.

Die Aminosäuren etc., welche bei der hydrolytischen Spaltung aus dem Eiweißpaarling des Muzins entstehen, sind bisher nur wenig untersucht worden. Der Grund hierfür dürfte wohl in der Schwierigkeit liegen, die nötigen Stoffmengen zu beschaffen. Das Hauptinteresse erstreckt sich bisher auf den Teil des Muzinmoleküls, welcher die reduzierende Substanz liefert und diese selbst. Versuche, die erstere durch Einwirkung von Alkalien aus dem Muzin zu gewinnen, haben hier, ähnlich wie bei dem Albumin und Globulin, zu Gemengen von dextrinartigen, stickstoffhaltigen Produkten mit Säurecharakter („tierisches Gummi“ von Landwehr) geführt. Die Substanzen reduzieren selbst nicht, liefern aber beim Kochen mit Säuren bis 82% ihres Gewichtes an reduzierender Substanz. Diese „Dextrinoide“ geben die Ehrlichsche Reaktion mit Diaminobenzaldehyd.

P. Ehrlichs Diaminobenzaldehydreaktion. Man löst Diaminobenzaldehyd zu 2—5% in Normalsalzsäure und setzt von dieser Lösung einige Tropfen oder Kubikzentimeter zu der zu untersuchenden Flüssigkeit. Die Lösung der Dextrinoide gibt sofort oder nach kurzem Erwärmen eine prachtvolle karminrote Färbung. Der Farbstoff kann mit Chloroform oder besser durch Epichlorhydrin ausgezogen werden. Die Mukoide selbst geben die Reaktion nicht. Sie geben sie aber ausnahmslos, wenn man sie mit wenig Alkalilauge oder Barytwasser erwärmt. Versetzt man diese alkalischen Lösungen mit dem Reagens bis zur sauren Reaktion, so tritt alsbald namentlich beim Kochen die Färbung ein [1]).

Durch Pepsinsalzsäure und Trypsin in alkalischer Lösung sowie durch endozelluläre Enzyme werden die Muzine verdaut, ohne daß die Flüssigkeit reduzierende Eigenschaften annimmt. Auch hier scheint „tierisches Gummi“ zu entstehen.

Die reduzierende Substanz, welche beim Kochen mit Salzsäure aus dem Muzin und den gummiartigen Stoffen entsteht, ist

---

[1]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 561 (1901). Vergl. auch C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 425 (1903).

Glykosamin[1]). Mit ihm entsteht gleichzeitig Ameisensäure und Essigsäure. Da nun Pentazetylglykosamin nach dem Erwärmen mit Alkalien die Ehrlichsche Reaktion[2]) gibt — Glykosamin gibt sie nicht —, so ist es möglich, daß auch im Muzin die glykosaminbildende Gruppe azetyliert war.

Mit Rücksicht auf die später zu erwähnende Chondroitinschwefelsäure ist es bemerkenswert, daß auch bei der hydrolytischen Spaltung von Muzinen, Sputummuzin und Sehnenmuzin[3]), ein Teil des Schwefels als Schwefelsäure frei werden kann. Es ist die Frage, ob auch hier wie dort in dem Moleküle Ätherschwefelsäureradikale enthalten sind.

β) Paramuzine.

Die Paramuzine unterscheiden sich von den echten Muzinen wesentlich dadurch, daß sie anscheinend nicht den Charakter von Säuren haben; sie werden aus ihren Lösungen durch Essigsäure nicht gefällt. Zu ihnen gehören das Ovomukoid und das Ovariomukoid („Pseudomuzin").

Ovomukoid[4]). Wenn man Hühnereiweiß nach dem Verdünnen mit dem mehrfachen Volumen Wasser unter passendem Essigsäurezusatz in der Wärme koaguliert und filtriert, so enthält das Filtrat ein Mukoid, das sich durch Ammon- oder Natriumsulfat aussalzen oder nach dem Einengen der Flüssigkeit durch Alkohol fällen läßt. Seine Menge beträgt etwa 10—12% vom Weißen des Hühnereis. Es enthält

49,0% C, 6,45% H, 12,7% N, 2,38% S, 29,44% O

Es dreht $[\alpha]_D$—61,2°.

Durch Säuren wird es aus seiner wässerigen Lösung nicht gefällt. In den mit Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, nicht in den mit Chlornatrium gesättigten Lösungen erzeugen Essigsäure und Salpetersäure reichliche Niederschläge. Vielleicht ist das Ovomukoid das Sulfat eines überwiegend basischen Eiweißkörpers. Durch Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, also Alkaloidreagentien, wird es gefällt, aber nicht durch Metallsalze. Auch durch Bleiessig und Ammoniak wird es niedergeschlagen. Xanthoproteinsäure-, Millons und Biuret-Reaktion sind positiv, Liebermanns und Adamkiewiczs Reaktion sind negativ.

Durch Einwirkung von Alkali wird aus dem Ovomukoid ein gummiartiger Körper mit etwa 5% Stickstoff erhalten, der beim Kochen mit Säuren gegen 80% Glykosamin und eine gewisse Menge Essigsäure liefert[5]).

---

[1]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biolog. **42**, 561 (1901). Vergl. auch C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 425 (1903).

[2]) Fr. Müller a. a. O.

[3]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 395 (1900).

[4]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 525 (1893). Th. B. Osborne-G. F. Campbell, Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900) 29.

[5]) H. Weydemann, Über das tierische Gummi und seine Darstellbarkeit aus Eiweiß. Inaug.-Dissert. Marburg 1896. J. Seemann, Über die reduzierenden Substanzen, welche sich aus Hühnereiweiß abspalten lassen. Inaug.-Diss. Marburg 1898.

Ein dem Ovomukoid ähnliches Serummukoid ist in geringer Menge neben den andern Eiweißstoffen im Blutserum enthalten[1]).

Ovariomukoid (Pseudomuzin)[2]) findet sich in den zystischen Geschwülsten, die sich aus den Follikeln des Eierstocks entwickeln. Es erfüllt das Innere der Zyste als gallertige Masse oder ist verflüssigt, häufig gemischt mit mehr oder weniger Eiweiß, zuweilen mit Blut. Das Ovariomukoid ähnelt dem Ovomukoid. Es koaguliert nicht beim Erhitzen und wird durch Säure nicht gefällt. Es wird gefällt von Bleiazetat. Es gibt Xanthoprotein-, Millons- und Adamkiewiczs Reaktion.

Die Zusammensetzung wurde gefunden zu

49,7 % C, 7,0 % H, 10,3 % N, 1,25 % S, 31,5 % O, 1,1 % Asche[3]),
49,65 % C, 7,46 % H, 11,2 % N[4]) aschefrei.

Bei der Spaltung mit Säuren[4]) wurden erhalten Leuzin, Tyrosin, Glutaminsäure, Asparaginsäure (?), Arginin, Lysin, Guanidin, kein Histidin. Bei der Oxydation mit Kalziumpermanganat entstand mehr Guanidin, als dem gefundenen Arginin entsprach.

Neben diesen Produkten, die, abgesehen von Guanidin, auch aus anderen Eiweißstoffen entstehen, bildet sich Glykosamin. Es wurde dargestellt und durch seine Oxydation zu Isozuckersäure identifiziert[5]).

Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure[6]) bildet sich ein Körper mit 5—6 % Stickstoff, der sich durch Fällen mit Kupferazetat und Alkali, Lösen des Niederschlages in Säure und Fällen mit Alkali von anderen Verdauungsprodukten befreien läßt.

Der Körper gibt die Biuretreaktion, durch kurzes Kochen mit 5—6 %iger Salzsäure wird er gespalten in die reduzierende Substanz (Glykosamin) und einen Stoff, welcher noch die Biuretreaktion gibt. Der letztere läßt sich durch Salzsäure und Phosphorwolframsäure oder Äther-Alkohol fällen.

b) Phosphomukoide.

Aus der Eiweißdrüse der Schnecken läßt sich durch Wasser eine muzinähnliche Substanz extrahieren, die aus dem Wasserextrakt durch Essigsäure fällbar ist und sich durch Lösen in Alkali und Fällen mit Säuren reinigen läßt[7]). Sie enthält

47,0 % C, 6,8 % H, 6,1 % N, 0,62 % S, 0,47 % P, 0,998 % Asche.

---

1) H. W. Bywaters, Centralbl. f. Physiol. **21** (1907) 218.
2) O. Hammarsten, Jahresber. f. Tierchem. **11** (1881), 11. Oerum, Jahresber. f. Tierchem. **14** (1884), 459. J. Pfannenstiel, Arch. f. Gynäkol. **38**, 407 (1890).
3) O. Hammarsten, Jahresber. f. Tierchem. **11**.
4) J. Otori, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 453; **43**, 74 (1904). Th. Panzer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 363 (1899).
5) C. Neuberg-F. Heymann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 201 (1902).
6) J. B. Leathes, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 245 (1899).
7) O. Hammarsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 373 (1885).

Behandelt man sie bei Zimmertemperatur mit Kalilauge, so zerfällt sie in ein Alkalialbuminat und eine linksdrehende gummiartige Substanz — tierisches Sinistrin —, aus dem beim Kochen mit Säuren eine reduzierende, rechtsdrehende, stickstoffhaltige Substanz entsteht. Letztere liefert bei der Oxydation Schleimsäure, ist also nicht Glykosamin, sondern vermutlich Galaktose.

Auch die Eiweißdrüse der Frösche, sowie der von ihr gebildete Schleim des Froschlaichs[1]) enthält ein dem vorigen ähnliches, phosphorhaltiges Mukoid von der Zusammensetzung 51,0% C, 7,2% H, 6,7% N. Es gibt die Biuret- und Xanthoprotein-, aber nicht Millons Reaktion. Bei der Säurespaltung liefert es einen schön kristallisierenden, in Wasser und Alkohol löslichen Aminozucker, aus welchem bei der Oxydation ebenfalls Schleimsäure entsteht.

c) Chondromukoide.

Der Knorpel besteht bekanntermaßen aus einer Grundsubstanz, in welcher in den Knorpelkapseln die Knorpelzellen liegen. Die Grundsubstanz enthält Kollagen. Die Knorpelzellen liegen eingehüllt in einer Masse, welche wesentlich aus einer muzinähnlichen Substanz, dem Chondromukoid, und einem Spaltungsprodukt des Chondromukoids, dem Kalziumsalz der Chondroitinschwefelsäure, besteht[2]).

Das **Chondromukoid** läßt sich aus dem fein zerteilten Knorpel durch Wasser extrahieren. Mit ihm wird zugleich ein Abkömmling des Chondromukoids, die Chondroitinschwefelsäure (Chondroitsäure) gelöst, welche die Abscheidung des Chondromukoids verhindert. Erwärmt man aber das Extrakt nach Zusatz von 0,2% HCl kurze Zeit im Wasserbade, so verliert die Chondroitinschwefelsäure ihre hemmende Wirkung, das Chondromukoid scheidet sich in weißen Flocken aus. Sie werden durch Lösen in Alkali und Fällen mit Säure gereinigt.

Man kann auch den Knorpel zuerst 1—2 Wochen mit 0,1 bis 0,2% HCl bei 40° mazerieren. Hierdurch wird das Kollagen (s. u.) zu löslichem Leim, der sich zusammen mit der Chondroitinschwefelsäure durch Waschen mit Wasser entfernen läßt. Aus dem Knorpelrückstand wird dann durch 0,05—0,1% KOH das Chondromukoid gelöst und durch Säure gefällt. Es enthält

47,3% C, 6,42% H, 12,6% N, 2,42% S, 31,3% O.

Das Chondromukoid bildet ein weißes, lockeres Pulver. Es ist in Wasser unlöslich, löst sich aber in reinem Alkali zu einer neutralen Flüssigkeit. Durch große Mengen von Essigsäure, sowie durch kleine Mengen von Mineralsäuren läßt es sich aus diesen Lösungen fällen. Neutralsalze, Ferrozyankalium, Chondroitinschwefelsäure verhindern die Fällung. Die neutrale Lösung wird gefällt durch Kupfersulfat, Eisenchlorid, Bleiazetat und Bleiessig und Alaun,

[1]) Fr. N. Schulz und Fr. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 373 (1900).

[2]) Karl Th. Mörner, Jahresber. f. Tierchem. **18** (1888) 217.

nicht durch Gerbsäure und Pikrinsäure. Sie gibt Xanthoprotein-, Millon- und Adamkiewicz-Reaktion, sowie die Ehrlichsche Diaminobenzaldehydreaktion.

Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure scheint das Chondromukoid in ähnlicher Weise abgebaut zu werden wie andere Mukoide. Die Versuche[1]) sind aber bisher nicht mit der reinen Substanz, sondern nur mit dem Knorpel ausgeführt worden und hierbei entstehen zusammen mit den Verdauungsprodukten des Chondromukoids die Verdauungsprodukte des im Knorpel enthaltenen Leims und Eiweißes und präformierte Chondroitinschwefelsäure.

Durch Alkalien wird das Chondromukoid gespalten in Alkalialbuminat (mit 15 % N), eine Ätherschwefelsäure (Chondroitinschwefelsäure), Peptide, Schwefelalkali und Alkalisulfat.

Beim Sieden mit Salzsäure liefert das Chondromukoid die Zersetzungsprodukte des eiweißartigen Paarlings zusammen mit Chondroitinschwefelsäure und reduzierende Substanzen, sowie Schwefelsäure, welch letztere durch Spaltung aus der Chondroitinschwefelsäure entsteht.

Die **Chondroitinschwefelsäure** enthält C 35,28 %, H 4,7 %, N 3,15 %, S 6,33 %, O 50,6 %.

Sie ist leicht löslich in Wasser; ihre Lösung reagiert stark sauer und dreht links. Die Chondroitinschwefelsäure bildet meist lösliche Salze und bei Gegenwart von Alkali anscheinend komplexe Salze. In Lösungen von Leim oder Eiweiß erzeugen ihre Alkalisalze beim Ansäuern Niederschläge[2]).

In der Chondroitinschwefelsäure sind etwa 70 % vom Gesamtschwefel des Chondromukoids enthalten und dieser Schwefel läßt sich durch Kochen mit Salzsäure vollständig als Schwefelsäure abspalten.

Hierbei entsteht das Chondroitin und weiter eine reduzierende stickstoffhaltige Substanz, das Chondrosin.

Das **Chondrosin** hat gleichzeitig die Eigenschaften einer Base und einer Säure. Es reduziert, dreht rechts $[\alpha]_D$ etwa + 38 bis 43°. Läßt man das Chondrosin 48 Stunden mit gesättigtem Barytwasser bei 40° stehen, so scheidet sich ein Barytsalz ab, aus dem sich eine Substanz von der Zusammensetzung einer Tetraoxyaminokapronsäure $C_6H_7O_2(OH)_4NH_2$ isolieren läßt[3]). Mit dieser ist im Chondrosin eine kohlehydratartige Substanz von bisher unbekannter Natur verbunden, die jedenfalls nicht Glykosamin ist.

Das Chondromukoid unterscheidet sich also sehr wesentlich von anderen Mukoiden.

Chondroitinschwefelsäure findet sich in den verschiedenen Knorpelarten, im hyalinen, elastischen und Bindegewebsknorpel, sowie im Knorpel von Enchondromen[4]), auch im Knorpel der Knorpel-

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **28**, 355 (1891).

[2]) Methode des Nachweises: C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 358 (1894); siehe auch N. P. Krawkow, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 195 (1897).

[3]) A. Orgler und C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 407 (1903).

[4]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 357 (1894).

fische[1]), hier bemerkenswerterweise nur zum kleinsten Teil in Chondromukoid. Chondroitinschwefelsäure ist in anderen Organen, auch im Knochen, nicht enthalten, also in erster Linie ein Bestandteil der Knorpel.

Eine Substanz, welche die Reaktionen der Chondroitinschwefelsäure gibt, findet sich auch in den inneren Schichten der Aorta (C. Th. Mörner), sowie im Lig. nuchae, also einem elastischen Gewebe. Eine Verbindung von Chondroitinschwefelsäure und Eiweiß ist ferner das Amyloid[2]), welches sich bei der amyloiden Degeneration in den Organen bildet. Die Chondroitinschwefelsäure bedingt die charakteristische Färbung des Amyloids mit Anilinfarbstoff. Ob aber die als Chondroitinschwefelsäure bezeichneten Körper identisch sind, wird sich erst entscheiden lassen, wenn man bessere Methoden zu ihrer Isolierung und eine genauere Kenntnis ihrer Spaltungsprodukte besitzt.

2. Nukleoproteide.

Nukleoproteide sind phosphor- und wohl meist auch eisenhaltige Eiweißkörper, welche durch Kochen mit starken Säuren zersetzt werden unter Bildung von Albumosen bezw. Peptiden, Purin- und Pyrimidinbasen, sowie Kohlehydraten bezw. Körpern, die aus Kohlehydratgruppen entstanden sein können. Durch die Bildung von Purin- und Pyrimidinbasen unterscheiden sich die Nukleoproteide von den Nukleoalbuminen.

Die **Nukleoproteide** bilden wesentliche Bestandteile der Zellkerne. Sie gehen in Lösung, wenn man die Organe mit kaltem Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung extrahiert. Aus diesen Extrakten lassen sie sich durch vorsichtigen Zusatz einer Säure fällen, im Überschuß der Säure sind sie leicht löslich. Die abfiltrierten Niederschläge lassen sich durch Lösen in sehr verdünntem Alkali und Fällen mit Säuren reinigen. Die Lösungen der Nukleoproteide koagulieren beim Erhitzen und geben die Farbenreaktionen der Eiweißkörper.

Beispiele für die elementare Zusammensetzung liefern die folgenden Zahlen:

Nukleoproteide.

	C	H	N	O	S	P	Fe	Asche
Pankreas[3])	51,35	6,81	17,12	21,63	1,29	1,67	0,13	
Thymus[4])	51,8	7,6	16,5	—	1,19	0,95		
Plazenta[5])	50,0	7,3	15,0	—	1,0	0,45		

[1]) J. Lönnberg, Jahresber. f. Tierchem. **19**, (1889) 325.
[2]) R. Oddi, Arch. f. experim. Pathol. **33**, 376 (1894). N. P. Krawkow, Arch. f. experim. Pathol. **40**, 195 (1897).
[3]) F. Umber, Ref. Centralbl. f. Physiol. **14**, (1900) 462.
[4]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 186 (1901).
[5]) M. Savarè, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 73 (1908).

Bei der hydrolytischen Spaltung wurden aus dem Milz-Nukleoproteid erhalten: Glykokoll, Alanin (1,5 g), Aminovaleriansäure, Leuzin, Phenylalanin (5,5 g), Asparaginsäure (0,2 g), Glutaminsäure (25,0 g), Tyrosin 1,5 g, Histidin 0,2 g, Arginin 1,0 g, Lysin 3,0 g, Thymin 0,2 g, Zytosin 0,6 g, Adenin 0,8 g, Guanin 2,0 g [1]). Daneben entstehen aus den Nukleoproteiden reduzierende Substanzen, die zu den Kohlehydraten gehören [2]).

Aus dem offenbar sehr großen Molekül der Nukleoproteide lassen sich durch entsprechend abgestufte Einwirkung von Säuren und Alkalien, sowie durch gewisse Enzyme größere oder kleinere Atomkomplexe abspalten.

Der Abbau erfolgt etwa nach folgendem Schema.

Nukleoproteid.

Durch Kochen mit Wasser oder Wirkung von Pepsinsalzsäure

Nuklein — Eiweiß

Durch andauerndes Kochen mit Wasser, 1 % Salzsäure oder verdünnten Alkalien

Nukleinsäure — Eiweiß

Durch stärkere Säuren

Nukleotinsäure — Purinbasen

Durch Kochen mit 30 % Schwefelsäure oder 10 % Schwefelsäure bei 150°

Pyrimidinbasen, Pentosen bezw. Lävulinsäure, Phosphorsäure.

Durch kurzes Kochen mit Wasser oder sehr verdünnter Essigsäure wird aus dem Nukleoproteid Eiweiß abgespalten. Es entstehen Körper, die sich aus ihren Lösungen durch sehr verdünnte Säuren ausfällen lassen, aber einen geringeren Kohlenstoff- und größeren Phosphorgehalt, als die Nukleoproteide besitzen. Eine ähnliche Zusammensetzung zeigen Eiweißstoffe, die man aus den mit Alkohol und Äther behandelten Organen durch Extraktion mit Ammoniumazetat und Fällen dieser Lösung mit Alkohol oder durch Extraktion mit Wasser und Fällen mit sehr verdünnter Essigsäure erhält [3]). Auch solche Körper sind noch als Nukleoproteide bezeichnet worden, sind aber wohl besser zum Unterschied von den soeben als Nukleoproteide bezeichneten Körpern β-Nukleoproteide zu nennen.

1) P. A. Levene-J. A. Mandel, Biochem. Zeitschr. **5**, 33 (1907).

2) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 1 (1893).

3) A. Gamgee-W. Jones, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 10 (1904).

β-Nukleoproteide.

	C	H	N	S	P	Fe	Asche
Thymus[1])	49,5	6,3	16,5	—	1,12	—	2,4
Milchdrüse[2])	47,0	6,1	17,3	0,89	0,27	—	0,95
Leber[3])	45,2	5,7	16,7	0,64	3,06	—	—
Pankreas (Schwein)[4]) . . .	45,8	6,3	17,4	—	5,0	—	—
„ (Rind)[5])	43,6	5,4	17,4	0,13	4,5	—	—
Nebenniere (Rind)[4])	46,8	6,4	17,8	—	4,7	—	-

Diese β-Nukleoproteide geben eine Biuretreaktion, welche der der Albumosen sehr ähnlich ist. In ammoniakalischer Lösung drehen sie die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts. Das β-Nukleoproteid des Pankreas $[\alpha]_D$ + 38,1 bis 37,5, das der Nebenniere etwa + 48,1, ein durch Auskochen erhaltenes „β-Nukleoproteid“ des Pankreas drehte + 97,9[4]).

Aus den Lösungen der ursprünglichen Nukleoproteide und aus den durch Kochen mit Wasser bereits veränderten Nukleoproteiden scheidet sich bei Einwirkung von Pepsinsalzsäure ein Niederschlag von echtem Nuklein ab.

Das echte Nuklein[5]) unterscheidet sich vom Pseudonuklein (Paranuklein) dadurch, daß es beim Kochen mit Säuren Purinbasen u. a. liefert, sowie durch seine Unlöslichkeit in Barytwasser. Nukleine werden ebenso wie die Pseudonukleine durch Pepsin und Trypsin weiter gespalten.

Bei weiterer Verdauung mit Pepsinsalzsäure sowie Trypsin, ferner durch Einwirkung von Säuren und Alkalien entstehen aus den Nukleinen unter weiterer Abspaltung von Eiweißresten die Nukleinsäuren[6]). Auf die Erforschung dieser wichtigen Körpergruppe und ihrer Spaltungsprodukte erstreckt sich eine große Reihe wichtiger Arbeiten, die wir zum Teil schon früher erwähnt haben (S. 569).

Die **Nukleinsäuren** sind nicht nur Spaltungsprodukte von Nukleoproteiden, sondern finden sich auch zusammen mit diesen in den Zellkernen der verschiedensten tierischen und pflanzlichen Gewebe, teils vielleicht an anorganische Basen, teils an basische Eiweißkörper, besonders an Histone gebunden. Eine besondere Gruppe von Nukleinsäuren bildet, mit Protamin verbunden, die Hauptmasse der Köpfe der Spermatozoen.

Bei der Darstellung der Nukleinsäuren aus dem Sperma handelt es sich im wesentlichen um ihre Trennung von Protaminen, bei der Darstellung aus den Organen um Spaltung von Nukleoproteiden und

---

[1]) Ivar Bang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 118 (1904).
[2]) R. Odenius, Jahresber. f. Tierchem. **30** (1900), 39.
[3]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 519 (1904).
[4]) A. Gamgee - W. Jones, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 10 (1904).
[5]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 19 (1894).
[6]) T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896).

Trennung des hierbei entstehenden Eiweißes und dessen Zersetzungsprodukten.

Zur Darstellung der Spermanukleinsäuren werden die Köpfe der Spermatozoen, die sich durch Zentrifugieren von der Zwischenflüssigkeit und durch Behandeln mit Wasser von den Schwänzen trennen lassen, mit verdünnter Salzsäure oder Kupferchlorid behandelt[1]). In beiden Fällen geht Protamin als Chlorid in Lösung. Hat man mit Kupferchlorid behandelt, so läßt man die verkupferte Masse, um das Protamin vollkommen zu entfernen, in Kaliumazetat quellen, versetzt noch einmal mit Kupferchlorid und wäscht mit Wasser. Der Kupferniederschlag enthält dann noch Reste von Eiweißstoffen. Um sie zu entfernen, rührt man mit verdünnter Kalilauge an. Hierbei erhält man eine blaue, dickige schleimige Flüssigkeit, aus der sich durch Alkohol das nukleinsaure Kupfer wieder fällen läßt, während die Eiweißstoffe in Lösung bleiben. Man löst nun das kupferhaltige, nukleinsaure Kalium in viel Wasser, säuert mit Essigsäure an, klärt durch Zentrifugieren und fällt die Nukleinsäure wieder durch Zusatz von Kupferchlorid, das nukleinsaure Kupfer wäscht man bis zum Verschwinden der Chlorreaktion mit Wasser. Es dient zur Analyse und zur Untersuchung seiner Spaltungsprodukte.

Darstellung von thymusnukleinsaurem Kupfer mittelst Kaliumazetatlösung nach O. Schmiedeberg[2]). Die zerhackte Thymusdrüse wird durch ein Leinentuch gepreßt und die emulsionsartige Masse mit Essigsäure angesäuert. Der abfiltrierte Niederschlag wird in viel Wasser suspendiert, durch Zusatz einiger Tropfen Kalilauge gelöst, und die filtrierte Flüssigkeit mit einem Überschuß von schwach saurem Kaliumazetat versetzt, wobei ein Niederschlag entsteht, während eine große Menge Nukleinsäure im Kaliumazetat gelöst bleibt. Das aus dem Filtrat durch Kupferchlorid gefällte und ausgewaschene nukleinsaure Kupfer wird zur weiteren Reinigung nochmals unter Erwärmen in Kaliumazetat gelöst und die Lösung nach dem Abfiltrieren des ungelöst gebliebenen Anteils mit Kupferchlorid ausgefällt.

Darstellung der Nukleinsäuren nach A. Neumann[3]). 1 Kilo rein präparierte Thymus wird in schwach essigsäurehaltigem Wasser gekocht, fein zerhackt in 2 Liter siedendes Wasser, dem vorher 100 ccm 33 %iger Natronlauge und 200 g Natriumazetat zugefügt waren, eingetragen und auf dem Wasserbade kurze Zeit (1/2 Stunde) gekocht. Nach Neutralisation mit etwa 150 ccm 50 %iger Essigsäure wird filtriert, das Filtrat auf einen halben bis einen Liter eingedampft und nach dem Abkühlen auf 40° durch das gleiche Volumen Alkohol gefällt. Das abgeschiedene Natronsalz löst man in 500 ccm Wasser, erhitzt auf dem Wasserbade, bis die trübe Flüssigkeit einen Niederschlag abgeschieden hat und wieder klar geworden ist, filtriert und fällt mit Alkohol. Lösung und Fällung wird solange wiederholt, bis Alkohol erst auf Zusatz von wenig Natriumazetat eine Fällung erzeugt. Alsdann wird die Lösung in die dreifache Menge salzsäurehaltigen Alkohol gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Er enthält je nach der Dauer des Erhitzens in größerer oder geringerer Menge neben der α-Nukleinsäure die aus ihr entstandene β-Nukleinsäure u. a. Zur Gewinnung der α-Nukleinsäure löst man den Niederschlag in der nicht mehr als nötigen Menge Barytwasser, bei Zusatz von Baryumazetat erfolgt eine gelatinöse Fällung, welche das Baryumsalz der α-Säure enthält[4]).

P. A. Levene[5]) kocht die Organe eine Stunde lang mit 5 % Kochsalz, versetzt die Lösung mit 10 % essigsaurem Natrium und 5 % Natronlauge, läßt über Nacht stehen, fällt das Eiweiß mit Pikrinsäure-Essigsäure und scheidet die Nukleinsäuren als Kupfersalz ab.

---

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 57 (1899); **57**, 309 (1907).
2) L. Herlant, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 152 (1900).
3) Arch. f. Physiol. 1899, Suppl. 552.
4) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 545 (1903).
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 402 (1903).

Die Nukleinsäuren sind weiße, pulverförmige, amorphe Substanzen mit 9—10% Phosphor. Nach O. Schmiedeberg entspricht ihre Zusammensetzung der Formel $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16} \cdot 2P_2O_5$. Die Phosphorsäure ist in ihnen esterartig gebunden.

Elementare Zusammensetzung von Nukleinsäuren.

Nukleinsäuren aus	C	H	N	P	O	
Sperma: Lachs[1]	37,8	4,5	15,8	9,7	33,2	—
Gadus	34,8	5,2	16,8	9,1	—	—
Hamo[2]	37,5	4,4	16,0	9,7	—	—
Maifisch[3]	36,3	5,0	15,9	8,1	—	—
Pankreas[4]	34,2	4,4	18,2	7,7	35,6	—
[5]	29,2	4,3	11,6	6,96	—	14,2 Cu
Milz[6]	37,8	4,8	16,5	8,99	—	
Thymus[7]	35,8	4,2	15,3	9,3	—	6,25 Na
[8]	31,4	4,6	12,8	7,6	—	17,5 Ba
Milchdrüse[9]	34,7	4,4	15,6	8,5	—	—
Darmschleimhaut[10]	37,5	4,8	15,5	9,4	—	—
Plazenta[11]	37,7	4,3	15,3	9,67	—	—
Weizenembryo[12]	33,1	4,2	14,9	8,1	—	—

Elementare Zusammensetzungen von Nukleinsäuren[13].

Nukleinsäuren aus	C	H	N	P_2O_5	Cu
Sperma: Lachs, reif	33,8	4,1	14,4	19,4	8,2
unreif	33,1	4,0	14,4	18,7	9,7
Thymus	33,3	3,8	14,4	19,2	10,9
Hefe	33,7	4,1	14,8	19,9	10,3

1) Miescher-Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 118 (1896).
2) Katsuji Inouye, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 181 (1906).
3) P. A. Levene-J. A. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 1 (1906).
4) Ivar Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900).
5) Otto v. Fürth-E. Jerusalem, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 174 (1907).
6) P. A. Levene-J. A. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 370 (1905).
7) Ivar Bang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 331 (1904).
8) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 545 (1903).
9) P. A. Levene-J. A. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 155 (1905). W. Loebisch, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 193 (1906).
10) Katsuji Inouye, **46**, 402 (1905).
11) T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 411 (1907).
12) Th. B. Osborne-Isaac F. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902).
13) Miescher-Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **37**, 100 (1896); **43**, 57 (1899). Léon Herlant ebenda **44**, 148 (1900).

Die Nukleinsäuren sind in Alkohol und Äther unlöslich, in Wasser sehr schwer, in Alkalien leicht löslich und lassen sich aus diesen Lösungen durch Mineralsäuren fällen. Die α-Nukleinsäure ist in Alkaliazetaten unlöslich, ihre Salze gelatinieren. Durch Erhitzen mit 10%iger Chlornatriumlösung geht sie in die nicht gelatinierende in Alkaliazetaten lösliche β-Nukleinsäure über. Die Nukleinsäuren lösen sich auch in einem großen Überschuß von konzentrierter Essigsäure und sind aus solchen Lösungen durch Kupferchlorid fällbar. Mit den Schwermetallen bilden sie unlösliche Salze, mit den Erdalkalien unlösliche „basische“ Salze.

Die Nukleinsäuren bilden mit Eiweißkörpern in Wasser und auch in verdünnter Salzsäure schwer lösliche Verbindungen, die zum Teil noch den Charakter von Säuren haben und mit Alkalien lösliche Salze bilden. Man erhält solche Verbindungen, wenn man zu einer Lösung von nukleinsaurem Natrium Eiweiß, Albumosen u. a. hinzusetzt und mit Essigsäure ansäuert. Auch Toxalbumine, wie Rizin und die Bakteriengifte können sich mit Nukleinsäuren verbinden, ferner Purinbasen und Harnsäure[1]). Salzartige Verbindungen der Nukleinsäuren mit basischen Eiweißkörpern finden sich auch in den Geweben und besonders in Zellkernen[2]).

Das Alkalisalz einer Verbindung von Nukleinsäure und Histon ist das Nukleohiston der Thymusdrüse. Eine Verbindung von Nukleinsäure und Histon (42,10% Nukleinsäure und 57,82% Histon) enthalten die Kerne der roten Blutkörperchen von Vögeln[3]). Salzartige Verbindungen von Nukleinsäure mit Protamin enthalten die Köpfe der Spermatozoen und zwar beim Lachs, Hering u. a., Verbindungen von Nukleinsäure mit einem anderen basischen Proteinstoff beim Seeigel[4]) und vielleicht auch beim Säugetier.

Auch das echte Nuklein ist vielleicht eine salzartige Verbindung von Nukleinsäure, die bei der Pepsinspaltung aus dem Nukleoproteid entstanden ist, mit einem gleichzeitig gebildeten, basischen Verdauungsprodukte. Die Leichtigkeit, mit der aus dem Nuklein durch das Kupferkaliverfahren der die Biuretreaktion gebende Anteil von der Nukleinsäure getrennt werden kann (vgl. Herlant), scheint darauf hinzudeuten.

Die Nukleinsäuren geben keine Eiweißreaktionen, auch nicht die Biuretprobe. Sie werden gefällt durch Gerbsäure, Pikrinsäure

---

1) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 473 (1900). Y. Seo, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **58**, 75 (1908).

2) M. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 90 (1895). T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 307 (1896). W. Löbisch, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 191 (1906). W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 145; **34**, 32 (1901). Ivar Bang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol **4**, 115, 331 (1904). Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 508 (1900).

3) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 299 (1904).

4) A. Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 399 (1897).

und Phosphorwolframsäure, haben also neben ihrem Charakter als Säuren auch den von Basen.

Nukleotinsäuren. Durch andauerndes Kochen mit Wasser, leichter durch Einwirkung von Alkalien und Säuren wird aus den Nukleinsäuren zuerst ein Teil, weiterhin die Gesamtmenge der Purinbasen abgespalten. Zur vollkommenen Abspaltung der Purinbasen (Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin) genügt schon 30 Minuten dauerndes Kochen mit 1 %iger Salzsäure[1]). Hierbei entstehen Säuren, welche im Unterschied zu den Nukleinsäuren in Wasser löslich sind und keine gelatinierenden Salze bilden. Sie lassen sich auch aus ihren Salzen durch Mineralsäuren nicht fällen. Ferner sind ihre Verbindungen mit Eiweiß, die in essigsaurer Lösung entstehen, in Salzsäure, sowie in einer Reihe von Salzen leicht löslich.

Ähnlich wie die Säuren wirken gewisse in den Geweben enthaltene Enzyme (s. S. 570).

Die basenfreie Säure, welche aus der Thymusnukleinsäure entsteht, wird als Thyminsäure[2]) bezeichnet, die aus der Nukleinsäure des Lachsspermas als Nukleotinphosphorsäure[3]), besser wohl als Salminsäure. Der thyminsaure Baryt enthält 29,5 % C, 3,8 % H, 6,4 % N, 9,6 % P, 21,3 % Ba. Aus der Hefenukleinsäure entsteht unter teilweiser Abspaltung der Basen die Plasminsäure[4]).

Durch Einwirkung stärkerer Säuren zerfallen die Nukleotinsäuren vollständig, z. B. wenn man 100 g thymusnukleinsaures Kupfer mit 300 g konzentrierter Schwefelsäure und 600 g Wasser 14 Stunden am Rückflußkühler kocht[5]). Der gesamte Phosphor wird hierbei als Phosphorsäure frei. Von stickstoffhaltigen Produkten entstehen Pyrimidinbasen (Thymin, Zytosin, Urazil).

Vom Gesamtstickstoff der Thymusnukleinsäure sind enthalten in Guanin 28,95 %, in Adenin 38,42 %, in Zytosin 11,47 %, in Thymin 13,11 %, zusammen 91,95 %, so daß der „Schluß berechtigt erscheint, daß der stickstoffhaltige Teil dieser Nukleinsäure lediglich aus diesen vier Stoffen besteht“[6]).

Neben diesen stickstoffhaltigen Substanzen bildet sich aus der Thymusnukleinsäure Lävulinsäure.

Ihre Menge entspricht der Annahme, daß im Nukleinsäuremolekül von der Formel $C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4$ neben je einem Molekül Adenin, Guanin, Zytosin und Thymin und neben einer Tetrametaphosphorsäure 4 Moleküle einer Hexose enthalten sind.

---

1) Th. B. Osborne, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85 (1902).

2) A. Kossel-A. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 74 (1896).

3) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 71 (1899).

4) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 426 (1899).

5) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 402 (1904).

6) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 406 (1906); **53**, 14 (1907).

Auch durch Oxydation mit Salpetersäure entstehen aus den Nukleinsäuren die Basen und zwar nicht nur die Purine, sondern auch die Pyrimidine. Daneben entstand aus der Thymusnukleinsäure ein Körper, der noch die gesamte Phosphorsäure in organischer Bindung enthielt, rechts drehte und Fehlingsche Lösung kräftig reduzierte.

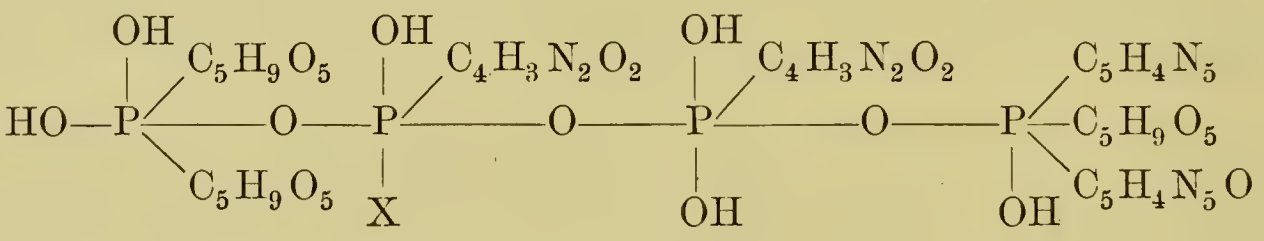
Bei der Oxydation der Nukleinsäure aus Heringsmilch bildete sich neben den Basen eine Säure von der Zusammensetzung einer Tetraoxyadipinsäure, die aber weder Zucker- noch Schleimsäure war: „Epizuckersäure“ [1]).

Bei der Oxydation der Thymusnukleinsäure mit Kalziumpermanganat entstehen Adenin, Guanidin, Harnstoff, eine biuretgebende Substanz, eine stickstoffhaltige Säure „Martamsäure“ und Oxalsäure [2]).

Durch die Fäulnis werden die Nukleinsäuren ähnlich wie bei der Hydrolyse gespalten. Aus Guanin und Adenin entstehen hierbei Hypoxanthin und Xanthin.

Andere Nukleinsäuren als die Thymus- und die Spermanukleinsäure scheinen in ihrem Molekül nicht Hexosen-, sondern Pentosenreste zu enthalten.

Auf Grund der vorliegenden Tatsachen hat man bereits versucht, die Frage nach der Konstitution der Nukleinsäuren zu erörtern. So wird von Th. B. Osborne [3]) für die Tritikonukleinsäure die folgende Formel aufgestellt:



Gestützt auf die Tatsache, daß es beständige Ester der Pentahydroxyphosphorsäure gibt, nimmt er an, daß vier Radikale der Phosphorsäuren anhydridartig miteinander verbunden sind. Mit dem Phosphor seien, vermutlich durch Stickstoff, verbunden 1 Mol. Guanin $C_5H_5N_5O$, 1 Mol. Adenin $C_5H_5N_5$, 2 Mol. Urazil (bezw. Zytosin) $C_4H_4N_2O_2$, durch Sauerstoff, also esterartig 3 Mol. Pentose $C_5H_{10}O_5$, X bedeutet die Menge einer unbekannten Substanz.

Das Stickstoffatom, mit dem die Purine an Phosphorsäure gebunden, ist nach R. Búrian [4]) das in 7-Stellung befindliche.

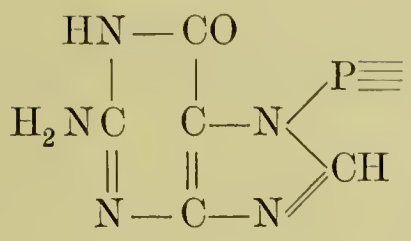
---

1) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 425 (1906), **50**, 538 (1907), **56**, 212 (1908), **55**, 407 (1908).

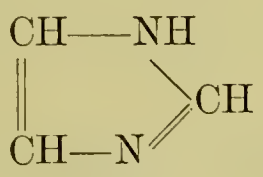
2) F. Kutscher-M. Schenck, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 309 (1905).

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 120 (1902).

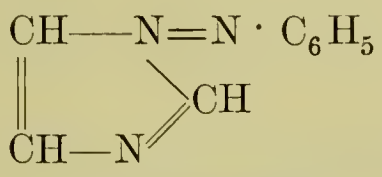
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 708 (1904).



Er schließt dies daraus, daß die hypothetischen Gruppen in der Nukleinsäure nicht mit Diazokörpern reagieren, während Imidazole und dementsprechend auch gewisse freie Purine, wie Guanin, solche Reaktionen zeigen.



Imidazol



Benzolazoimidazol

Dagegen wird aber von Steudel[1]) eingewendet, daß Adenin die Diazoreaktion nicht gibt und die leichte Abspaltbarkeit der Phosphorsäure mehr den Eindruck mache, als ob Phosphorsäure nur an das Kohlehydrat nach Art der Glyzerinphosphorsäure esterartig gebunden sei.

Während bei der hydrolytischen Spaltung durch Säuren aus dem Nukleinsäuremolekül zunächst nur die Purinbasen herausgelöst werden und ähnlich auch gewisse Nukleasen wirken, scheint durch andre Nukleasen der Kohlehydratrest abgespalten zu werden. Bei der Digestion der Thymusnukleinsäure mit einem Extrakt der Thymus entstand ein reduzierender Körper[2]). Hierbei könnten die Purine und Pyrimidine in Verbindung mit der Phosphorsäure bleiben.

Auf die Möglichkeit, daß gewisse Enzyme auch schon das Nukleoproteinmolekül nur partiell zersetzen, indem sie aus ihm die eine oder andere Komponente abspalten oder auf gewisse Atomgruppen verändernd einwirken, die Aminogruppen z. B. desamidieren, könnten die folgenden Tatsachen hindeuten.

Das Pankreas und die Leber enthalten nicht nur ein Nukleoproteid, aus dem durch Spaltung eine echte Nukleinsäure entsteht, sie enthalten auch ein Nukleoproteid (oder Nuklein), welches bei der Hydrolyse eine Guanylsäure[3]) liefert, die, wie ihre Zersetzung zeigt, in ihrem Molekül kein Adenin, auch keine Pyrimidinbasen, sondern nur Guanin — bis über 30 % ihres Gewichtes — enthält. Sie gibt Furfurolreaktion.

Der Guanylsäure an die Seite zu stellen ist die Inosinsäure des Fleischextraktes. Bei der Hydrolyse zerfällt sie in ein Molekül

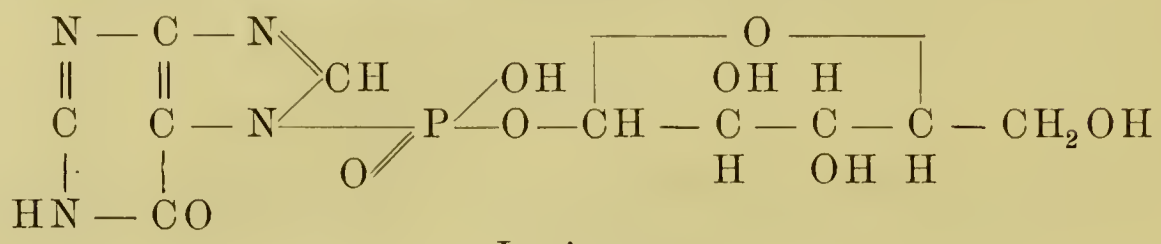
---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 425 (1906).

[2]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **55**, 407 (1908).

[3]) J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 133 (1899). Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 175 (1904), **11**, 76 (1908). Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 539 (1907). P. A. Levene - J. A. Mandel, Biochem. Zeitschr. **10**, 221. (1908).

Phosphorsäure, l-Xylose und Hypoxanthin. Der Aufbau ihres Moleküls entspricht vermutlich der folgenden Formel[1])



Inosinsäure

So einfach gebaute Körper könnten aber in dem Stoffwechsel nicht nur Produkte des Abbaues, sondern vielleicht auch Produkte darstellen, die zum Aufbau der Nukleoproteide dienen.

---

[1]) C. Neuberg u. B. Brahn, Biochem. Zeitschr. **5**, 434 (1907). Fr. Bauer, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 345 (1907).

48. Kapitel.

Albuminoide. 1. Keratine. 2. Elastin. 3. Kollagen und Glutin. 4. Spongin. 5. Kornein 6. Konchiolin. 7. Bestandteile der Seide.

Albuminoide.

Albuminoide sind Stoffe des Tierkörpers, die den echten Eiweißkörpern in manchen Beziehungen gleichen, sich andererseits in wesentlichen Eigenschaften mehr oder weniger von ihnen entfernen und im Tierkörper vermutlich aus Eiweißstoffen entstehen. Sie enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und zum Teil auch Schwefel. Phosphor enthalten sie nicht. Sofern sie nicht ganz unlöslich sind, bilden sie kolloidale Lösungen. Sie liefern bei der Spaltung mit Säuren dieselben, wenn auch nicht immer alle Spaltungsprodukte des Eiweißes. Manche von ihnen sind angreifbar durch die Verdauungsfermente und unterliegen der Fäulnis.

Albuminoide finden sich in den Geweben, welche dem Körper und den einzelnen Organen Halt und Festigkeit verleihen. Es sind die Gerüstsubstanzen des Körpers, die charakteristischen Bestandteile der Bindesubstanzen der Haut und ihrer Anhangsgebilde (Haare, Nägel, Federn usw.), der Knochen, Gefäßwände usw. Sie bilden das Skelett der Schwämme und Korallen.

Man unterscheidet Keratin, Elastin, Kollagen als die wichtigsten Albuminoide des Körpers der Wirbeltiere, ihnen reihen sich an das Spongin, Kornein, Konchiolin und die Bestandteile der Seide, der Seidenleim und das Fibroin.

1. Keratine.

Die Keratine zeichnen sich durch ihre Unlöslichkeit in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien, durch ihre mehr oder weniger große Widerstandsfähigkeit gegen Verdauungsfermente und durch ihren hohen Schwefelgehalt[1]) aus. Man erhält sie als unlösliche Rückstände, wenn man die Gewebe der peptischen und tryptischen Verdauung unterwirft und die ungelöst bleibenden Massen mit verdünnten Alkalien, Säuren, Wasser, Alkohol und Äther behandelt.

---

[1]) P. Mohr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 403 (1894).

Zusammensetzung der Keratine.

	C	H	N	S	O
Haare	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85
Nägel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85
Horn	50,89	6,94	—	3,30	—
Schildpatt	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56
Schalenhaut des Hühnereies	49,78	6,94	16,43	4,25	22,00
Hülle des Eies vom Bombyx mori	47,27	6,71	16,93	3,67	24,72
Neurokeratin	56,1—58,4	7,3—8,0	14,5—14,3	1,6—2,24	—

Die Keratine der Hautgebilde geben starke Protein- und Millons Reaktion. Behandelt man Keratin mit gespannten Wasserdämpfen bei 150° C[1]), so geht es unter Entwickelung von Schwefelwasserstoff und Methylmerkaptan (?) in Lösung. Aus der Lösung läßt sich durch Steinsalz ein dem Atmitalbumin Neumeisters entsprechendes Atmitkeratin von der Zusammensetzung 53,13 % C, 6,0 % H, 16,4 % N, 1,56 % S, 22,9 % O fällen, aus dem Filtrat durch kalt gesättigte Salzsäure eine Atmitkeratose, die von Pepsinsalzsäure und Trypsin nur äußerst langsam angegriffen wird.

Bei der hydrolytischen Spaltung der Keratine entstehen folgende Produkte:

Hydrolytische Spaltung der Keratine.

	Pferdehaar[2])	Schafwolle[3])	Horn vom Hammel[3])	Horn vom Rind[4])	Gänsefedern[5])	Schalenhaut des Hühnereies[6])
Glykokoll	4,7	0,58	0,45	0,34	2,6	3,9
Alanin	1,5	4,4	1,6	1,2	1,8	3,5
Valin	0,9	2,8	4,5	5,7	0,5	1,1
Leuzin	7,1	11,7	15,3	18,3	8,0	7,4
Prolin	3,4	4,4	3,7	3,6	3,5	4,0
Serin	(0,6)	0,1	1,1	0,7	0,4	
Asparaginsäure	0,3	2,3	2,5	2,5	1,1	1,1
Glutaminsäure	(3,7)	12,9	17,2	3,0	2,3	8,1
Tyrosin	3,2	2,9	3,6	4,6	3,6	
Zystin		7,3	7,5	—		
Phenylalanin			1,9	3,0		
Arginin			2,7			
Lysin			0,2			

1) R. Bauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 343 (1902).
2) E. Abderhalden-H. Gideon Wells, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 39 (1905).
3) Derselbe u. Voitinovici, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 350 (1907).
4) E. Fischer-H. Dörpinghaus, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 462 (1902).
5) E. Abderhalden-E. R. LeCount, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 40 (1905).
6) E. Abderhalden-E. Ebstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 530 (1906).

Die Keratine der Eischale[1]) unterscheiden sich von den Keratinen der Hautgebilde durch die elementare Zusammensetzung, durch leichtere Löslichkeit in Alkalien und durch geringere Widerstandsfähigkeit gegen Pepsinsalzsäure. Aus der durch Erwärmen mit 1—2 % Natronlauge erhaltenen Lösung der Schalenhaut des Hühnereies fällen Säuren einen Körper von der Zusammensetzung 53,44 % C, 6,68 % H, 16,11 % N, 2,14 % S, 22,63 % O; das Filtrat dieses Niederschlages enthält peptonähnliche Substanzen.

Die Eihäute der Selachiereier, die der Membrana testacea der Hühnereier insofern homolog sind, als auch sie ein erstarrtes Drüsensekret der Eileiter darstellen, bestehen ebenfalls nicht aus Keratin. Sie enthalten 53,92 % C, 7,33 % H, 15,08 % N, 1,44 % S, sind also ärmer an Schwefel als die Keratine. Bei der Hydrolyse entstehen 2,6 % Glyzin, 3,2 % Alanin, 5,8 % Leuzin und Isoleuzin, 3,3 % Phenylalanin, 2,3 % Asparaginsäure, 7,2 % Glutaminsäure, 10,6 % Tyrosin, 3,7 % Lysin, 3,2 % Arginin, 1,7 % Histidin, Tryptophan ist vorhanden. Zystin wurde nicht gefunden[2]). Sehr merkwürdig ist der hohe Tyrosingehalt.

Bei anderen Eiern sind es noch andere Eiweißstoffe, die das Ei gegen die Außenwelt schützen, z. B. bei Trepidonotus natus ein Stoff, der mikrochemisch die Reaktionen des Elastins zeigt (G. Wetzel). Die Schleimhülle, die bei Amphibien von den Eiweißdrüsen gebildet wird, gehört zu den Mukoidsubstanzen, ebenso auch die Hülle der Kephalopodeneier[3]).

Das Neurokeratin bildet einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven, Im Zentralnervensystem beträgt seine Menge 15 bis 20 % der von den alkohol-ätherlöslichen Stoffen freien Trockensubstanz. Es besitzt eine ähnliche Widerstandsfähigkeit gegen Reagentien und die Verdauungsfermente wie die Keratine der Hautgebilde, unterscheidet sich von ihnen aber durch seine elementare Zusammensetzung. Bei der Hydrolyse entstehen „Leuzin“ und 4,6 % Tyrosin. 1,5 % Zystin, 2,68—2,72 % Lysin, 2,19—2,28 % Arginin, 0,76 % Histidin. Es gibt die Farbenreaktionen der Proteine, auch die Tryptophanreaktion, aber nur sehr schwach die Molischsche Probe[4]).

Ein anderer Stoff, den man hier erwähnen könnte, ist die Substanz, welche die Hornhaut des Vogelmagens bildet, das Koilin[5]). Es ist in kochendem Wasser unlöslich, in 30—40 % Kalilauge selbst in der Siedhitze schwer, in 10 %iger Kalilauge leicht löslich, auch von verdünnter Salpeter- und Schwefelsäure wird es wenig angegriffen. Gegen Verdauungsfermente ist es ebenso widerstandsfähig wie die Keratine. Die alkalische Lösung gibt schöne Biuretreaktion; es gibt Millons, Tryptophan- und Liebermanns, aber nicht Molischs Reaktion.

[1]) A. Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 518 (1885). R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol. **31**, 413 (1895). Lindwall, Jahresber. f. Tierchem. **11**, 38 (1881).

[2]) F. Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 1 (1908).

[3]) O. v. Fürth, Vergleichende chem. Physiol. d. nied. Tiere. Jena 1903, S. 388.

[4]) A. Agiris, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**, 86 (1907).

[5]) Israel Hedenius, Skand. Arch. **3**, 244 (1891). K. B. Hofmann-Fritz Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 448 (1907).

Die elementare Zusammensetzung schwankt bei verschiedenen Vögeln zwischen folgenden Werten [1])

50,99—53,32% C, 6,4—6,8% H, 14,3—16,9% N, 1,3—2,1% S, 0,1—1,3% Asche,

ist aber bei derselben Tierart eine konstante, beim Huhn z. B.

53,3% C, 6,9% H, 15,6% N, 1,30% S, 0,25% Asche.

Bei der Hydrolyse wurden erhalten aus 100 Teilen Koilin: 1,2 Glyzin, 5,8 Alanin, 13,2 Leuzin und Isoleuzin, 5,5 Prolin, 2,3 Phenylalanin, 2,3 Asparaginsäure, 5,2 Glutaminsäure, 5,4 Tyrosin, 0,74 Zystin, 0,034 Histidin, 3,596 Arginin, 1,640 Lysin.

2. Elastin.

Das Elastin [2]) bildet den charakteristischen Bestandteil des elastischen Gewebes. Zu seiner Darstellung dient das Ligamentum nuchae oder die Wand der großen Arterien. Man entfernt durch Waschen mit Wasser alle löslichen Bestandteile, behandelt dann mit halbgesättigtem Kalkwasser, wobei Mukoide u. a. in Lösung gehen, kocht mit 10%iger Essigsäure, behandelt mit kalter, 5%iger Salzsäure, wäscht mit Wasser und verdünnter Natronlauge säurefrei, wäscht mit Wasser und kocht mit Alkohol und Äther aus.

Elementare Zusammensetzung des Elastins.

	C	H	N	S	O
Lig. nuchae	54,32	6,99	16,75	—	21,94
	54,24	7,27	16,70	—	21,79
	—	—	16,96	0,27	—
Aorta	53,94	7,03	16,67	0,38	—
	53,95	7,58	15,64	0,55	—

Das Elastin ist entweder schwefelfrei oder enthält nur eine sehr geringe Menge von Schwefel, der sich durch Kochen mit verdünnter Kalilauge abspalten läßt, ohne daß sich dadurch seine Eigenschaften ändern. Es ist vollkommen unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther, sowie in verdünnten Säuren (5% HCl in der Kälte) und verdünnten Alkalien. Es löst sich leicht in konzentrierter Salzsäure mit violetter Farbe, ist schwer löslich in konzentrierter Schwefelsäure, sehr leicht in rauchender Salpetersäure, es gibt die Xanthoproteinsäure- und die Millonsche Reaktion.

---

[1]) E. v. Knaffl-Lenz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 472 (1907).

[2]) J. Horbaczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 330 (1882). L. Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897). A. N. Richards-W. J. Gies, Am. Journ. of Physiol. **7**, 93 (1901). Jahresber. f. Tierchem. **32** (1902), 40. R. H. Chittenden-A. L. Hart, Zeitschr. f. Biol. **25**, 368 (1889). H. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 487 (1893).

Bei der hydrolytischen Spaltung durch Säuren[1]) entstehen aus 100 Teilen Elastin: 0,7 Ammoniak, 25,75 Glykokoll, 21,38 Leuzin, 6,58 Alanin, 3,89 Phenylalanin, 1,74 Prolin, 0,76 Glutaminsäure, 1,0 Valin, sehr wenig Arginin, Lysin, Histidin[2]). Bei der Kalischmelze[3]) entstehen Ammoniak, Indol, Skatol, Benzol, Phenol, kein Merkaptan.

Von Pepsinsalzsäure und Trypsin[4]) wird Elastin langsam verdaut. Durch Pepsinsalzsäure bilden sich die löslichen „Proto- und Deuteroelastosen". Ähnliche Produkte entstehen auch durch gespannte Wasserdämpfe.

Durch Rauschbrandbazillen wird Elastin zersetzt unter Bildung von Kohlensäure, Wasserstoff, Grubengas (Merkaptan?), Buttersäure, Valeriansäure, Phenylpropionsäure (?). Indol, Skatol, Phenol entstanden nicht. Durch Fäulnis[5]) entstanden Kohlensäure, Ammoniak, Valeriansäure, Leuzin, Glykokoll, kein Tyrosin, Phenol, Indol.

3. Kollagen und Glutin.

Das **Kollagen,** die Muttersubstanz des Leims (Colla) bildet den charakteristischen Bestandteil der Bindegewebsfibrillen. Es ist enthalten in den Sehnen, den Bändern und Faszien, in der Haut, in der Elfenbeinsubstanz der Zähne, im Knochen, im hyalinen und Netzknorpel, in der Kornea, im Fischschuppen u. a.

Aus dem Knochen erhält man eine wesentlich aus Kollagen bestehende, gallertige Masse, wenn man mit verdünnter Salzsäure und nachfolgendem Waschen mit Wasser die Kalksalze u. a. entfernt. Sehnen behandelt man zur Entfernung von Mukoid und Eiweiß mit Kalkwasser oder verdünnter Kalilauge oder unterwirft sie in Gegenwart von Soda der Verdauung mit Trypsin.

Das Kollagen[6]) ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien, quillt aber in Säuren und sehr verdünnten Alkalien auf. Beim anhaltenden Sieden mit Wasser geht es in Leim über. Von Pepsinsalzsäure wird es leicht gelöst. In Trypsin sind die Fibrillen des Bindegewebes unlöslich. Läßt man aber das Bindegewebe in Säuren quellen und erwärmt dann auf 70° C, so schrumpft es wieder und wird auch in Trypsin löslich. Man benutzt dieses Verhalten zur histologischen Unterscheidung von Bindegewebsfibrillen und elastischen Fasern. Letztere werden ohne weiteres auch vom Trypsin verdaut.

---

[1]) J. Horbaczewski, Jahresber. f. Tierchem. **15** (1885), 37. E. Abderhalden-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 293 (1904).

[2]) Ebbe Bergh, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 337 (1898). S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 344 (1898). A. Kossel-F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 551 (1898); **31**, 205 (1900).

[3]) H. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 487 (1893).

[4]) R. H. Chittenden - A. S. Hart, Zeitschr. f. Biol. **25**, 368 (1889). A. Ewald, Zeitschr. f. Biol. **26**, 1 (1890).

[5]) Luigi Zoja, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 236 (1897).

[6]) Wl. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 130 (1906).

In einer Lösung von Tannin und Gerbsäure schrumpft das Kollagen (Lohgerberei).

Der Leim, das **Glutin,** wird für technische Zwecke in größeren Mengen aus Stoffen dargestellt, deren organische Masse wesentlich aus Bindegewebe besteht: Der Hautleim aus Häuten, Sehnen, Leder, der Knochenleim aus Knochen. Letzterer wird, wenn er auf Gelatine verarbeitet wird, durch schweflige Säure gebleicht. Der Fischleim wird aus Fischabfällen (Schuppen, Häute, Eingeweide) hergestellt, die Hausenblase aus der inneren Haut der Schwimmblase vom Stör und vom Hausen.

Für die chemische Untersuchung stellt man Glutin aus dem Kollagen der Sehnen (Achillessehne vom Rinde) her oder aus käuflicher Gelatine, die man zur Entfernung von Eiweißstoffen nacheinander mit destilliertem Wasser, sehr verdünnter Kalilauge, Wasser, sehr verdünnter Essigsäure und destilliertem Wasser behandelt hat[1]). Der Leim hat die folgende Zusammensetzung.

Elementare Zusammensetzung von Kollagen und Glutin.

	C	H	N	S	O
Kollagen[2])	50,75	6,47	17,86	24,92	
Käufliche Gelatine (aschefrei)[3])	51,45	7,08	18,18	0,43	—
fast aschefrei[4])	50,09	6,68	18,12	0,57	—
Glutin aus Sehnen[3]) . . .	50,90	6,80	18,3	0,4—0,5	—
(aschefrei)	51,11	6,56	17,8	0,25	25,24
(0,32 % Asche)[5])	50,9	7,18	18,3	—	—
Glutin aus Hausenblase[6]) .	50,7	6,60	18,3	—	—

Das Glutin unterscheidet sich in seiner elementaren Zusammensetzung von den Albuminen und Globulinen durch seinen geringen Schwefelgehalt (0,25 bis 0,5 %). Der Schwefel läßt sich beim Kochen mit Alkalien nicht als Schwefelalkali abspalten. Der Stickstoffgehalt ist verhältnismäßig groß, der Kohlenstoff gering.

Glutin bildet eine farblose, wenig hygroskopische Masse. Es quillt in kaltem Wasser, löst sich aber nur wenig. Es löst sich beim Erwärmen zu einer klaren, beim Erkalten gelatinierenden Flüssigkeit. Die Gallerte schmilzt bei $26-29^0$ und erstarrt wieder bei $18—25^0$. Vom Salzgehalt ist die Gelatinierung unabhängig. Ein

---

1) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 471 (1899).

2) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 299.

3) Wl. S. Sadikoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 410 (1903).

4) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892).

5) W. G. van Name, Jahresber. f. Tierchem. **27** (1897), 34.

6) J. Scherer, Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. **40**, 1 (1841). Mulder, siehe auch E. S. Faust, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 309 (1898). R. H. Chittenden-F. P. Solley, Jahresber. f. Tierchem. **21** (1891), 23.

Gemisch von Leim und chromsauren Salzen wird durch Belichtung unlöslich, auch für kochendes Wasser.

Die Leimlösungen drehen links[1]). Sie werden nicht gefällt durch Säuren, Bleiazetat, Silbernitrat, Kupfersulfat, Alaun, aber durch Merkurisalze aus saurer Lösung und durch basisches Bleiazetat, ferner durch Platinchlorid, Goldchlorid, Zinnchlorür, sowie die „Alkaloidreagentien".

Der Leim gibt die Biuretprobe, Millons, Molischs und Xanthoproteinsäurereaktion nur schwach, er gibt nicht die Adamkiewicz-Reaktion.

Durch anhaltendes Kochen mit Wasser verliert der Leim sein Gelatinierungsvermögen; es entstehen aus dem Glutin lösliche Produkte, nämlich: Semiglutin, durch 70—80 %igen Alkohol, sowie durch Platinchlorid fällbar und Hemikollin, durch Alkohol nicht fällbar[2]). Dampft man die nach dem Kochen nicht mehr gelatinierende Leimlösung zur Trockne und erhitzt sie längere Zeit auf 130°, so bildet sich eine Masse, welche alle Eigenschaften des Kollagens zeigt.

Ähnliche Produkte, wie beim Kochen mit Wasser bilden sich auch durch Pepsinsalzsäure und Trypsin. Sie lassen sich durch Ammonsulfat fast vollständig fällen.

Löst man den durch Ammonsulfat erhaltenen Niederschlag in Wasser, so kann man durch Sättigen mit Chlornatrium und Zufügen von 30 % Essigsäure einen Teil der Verdauungsprodukte ausfällen (Protogelatose), während ein anderer Teil (Deuterogelatose) in Lösung bleibt. Bei längerer Einwirkung von Pepsinsalzsäure entstehen aus den Albumosen Glutinpeptone[3]), die durch Ammonsulfat nicht fällbar sind.

Bei der fermentativen Spaltung des Glutins nimmt, ebenso wie bei der Verdauung der Albumine und Globuline, das Säurebindungsvermögen zu[4]).

Kristallinische Spaltungsprodukte entstehen bei der Einwirkung von Trypsin auf Gelatine nicht oder nur in sehr geringer Menge (Leuzin, α-Prolin).

Auch bei kurzdauernder Einwirkung von Salzsäure entstehen aus dem Glutin „Glutinpeptone".[5])

12,5 %ige Salzsäure spaltet bei 38° aus dem Glutin einen basischen Körper ab: M. Siegfrieds Glutokyrin[6]).

---

[1]) F. Framm, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **68**, 144 (1897).

[2]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 299 (1878). R. H. Chittenden und F. P. Solley, The journ. of Physiol. **12**, 23 (1891). F. Klug, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **48**, 101 (1891).

[3]) W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 68 (1904).

[4]) P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 8 (1904); **47**, 143 (1906).

[5]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 1202 (1892); **31**, 956 (1898).

[6]) Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Mai 1903. Jahresber. f. Tierchem. **33** (1903), 22. Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 54 (1906).

Es wird gefällt durch Phosphorwolframsäure. Das mehrmals umgelöste Phosphorwolframat ist mikrokristallinisch. Die Base selbst gibt deutliche Biuretreaktion, bildet ein auch nach wiederholtem Umfällen unverändert zusammengesetztes Sulfat, ein in absolutem Alkohol lösliches Pikrat, eine Naphtalinsulfoverbindung und zerfällt beim Kochen mit Säuren in Glykokoll, Glutaminsäure, Lysin und Arginin.

Dieselben Spaltungsprodukte gibt auch das Pepsinglutinpepton, das aus dem Filtrat der Ammonsulfatfällung durch Eisenammoniakalaun abgeschieden wurde [1]).

Bei stärkerer Einwirkung von Mineralsäuren wird der Leim gespalten unter Bildung von Glykokoll, d-Alanin, Leuzin, Serin [2]), Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin, Prolin und Oxyprolin [3]), anscheinend auch Aminovaleriansäure und Aminobuttersäure. Es entstehen auch die Basen [4]): Arginin und Lysin in nicht unerheblicher Menge, Histidin nur in Spuren. Von 100 Teilen Stickstoff sind in Ammoniak enthalten 2,7, in Arginin 14,3 Teile.

Tyrosin entsteht bei der Zersetzung des Glutins nicht, ebensowenig Tryptophan.

In Übereinstimmung hiermit steht das Verhalten des Leims bei der Fäulnis. Es bilden sich Glykokoll, Leuzin, flüchtige Fettsäuren und Ammoniak. Aus dem Phenylalanin entsteht Phenylpropionsäure, Phenylessigsäure und Phenyläthylamin. Es entsteht kein Tyrosin, kein Indol und Skatol.

Ein Vergleich von Elastin und Kollagen zeigt, daß sich beide Substanzen von den echten Eiweißkörpern durch den sehr geringen Gehalt, wenn nicht durch vollkommenes Fehlen des Schwefels unterscheiden. Außer der zystinbildenden Gruppe fehlen aber beiden noch andere Gruppen, die im Eiweiß enthalten sind.

Tyrosin entsteht bei der Spaltung von Leim gar nicht, aus Elastin ebenfalls nicht oder nur wenig, das Elastin enthält die Tryptophangruppe, diese fehlt dem Leim, der Leim enthält andererseits Arginin und Lysin, die beide im Elastin nur in sehr geringer Menge enthalten sind. Auch Histidin ist in geringer Menge im Elastin, nur in sehr geringen Mengen im Leim vorhanden. Aus Elastin sowie Glutin entstehen bei der hydrolytischen Spaltung auffallend große Mengen von Glykokoll.

Zum weiteren Vergleich seien die folgenden Zahlen angeführt. Es wird bei der Hydrolyse erhalten aus

---

1) W. Scheermesser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 68; **43**, 44 (1904).

2) E. Fischer, P. A. Levene und R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902). E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2660 (1902).

3) E. Fischer-Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, 543 (1904). P. A. Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 81 (1902).

4) Kossel-Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 203 (1900). H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 540 (1902).

	Elastin [1])	Leim [2])
Glykokoll	25,75	16,5
Leuzin	21,38	2,1
Alanin	6,58	0,8
Phenylalanin	3,89	0,4
α-Prolin	1,74	5,2
Glutaminsäure	0,76	0,88
Aminovaleriansäure	1,00	
Asparaginsäure		0,56

Durch das Fehlen der Tyrosin- und Tryptophangruppe sowie durch die Anwesenheit von Glykokoll-, Phenylalanin- und Prolingruppen erinnert das Glutin an die Heteroalbumose. Es gleicht ihr auch durch den geringen Gehalt an Histidin und den verhältnismäßig großen Gehalt an Arginin und Lysin.

Für die Verknüpfung dieser Spaltungsprodukte im Molekül des Glutins und Elastins gilt ähnliches, wie für das Molekül der echten Eiweißstoffe. Wir werden bis auf weiteres annehmen dürfen, daß beide vorwiegend Polypeptid- und Piperazid bindungen enthalten. Das ist auch deshalb wahrscheinlich, weil wir auf Grund der histologischen Beobachtungen annehmen müssen, daß Glutin und Elastin bei der Bildung der betreffenden Gewebe aus echten Eiweißkörpern entstehen, sei es durch einen Akt der Sekretion bestimmter Zellen oder deren Umwandlung. Hierfür sprechen weiter folgende Beobachtungen.

Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Glutin [3]) entweicht ebenso wie bei der Einwirkung auf Albumin u. a. (s. S. 678) ein kleiner Teil des Stickstoffs, der auch hier vom Lysin herstammt. Unterwirft man Desamidoglutin der Hydrolyse, so entstehen dieselben Aminosäuren wie aus dem unveränderten Glutin. Nur tritt an Stelle von Phenylalanin auffallenderweise Alanin auf. Auch die Mengenverhältnisse sind dieselben. Von den basischen Spaltungsprodukten des Glutins werden Arginin und Histidin anscheinend nicht angegriffen. Aber auch beim Glutin verschwindet unter dem Einfluß der salpetrigen Säure das Lysin. Statt seiner tritt bei der Hydrolyse des Desamidoglutins nicht, wie man erwarten könnte, Oxyaminokapronsäure auf, es entstehen Körper mit fünf Kohlenstoffatomen: eine Oxyaminovaleriansäure und ein Körper, der entweder eine Aminovaleriansäure oder das Anhydrid der Oxyaminovaleriansäure ist.

Auch bei Einwirkung von salpetriger Säure in Form von Silbernitrit auf „Glutinpeptonchlorhydrat“ [4]) entweicht ein Teil des Stickstoffs gasförmig. NH_2 wird gegen OH ausgetauscht. Daneben bildet sich ein Nitrosamin.

---

[1]) E. Abderhalden-A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 293 (1904).

[2]) E. Fischer, P. A. Levene, R. H. Aders, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 70 (1902).

[3]) Zd. H. Skraup, Centralbl. f. Physiol. **21**, 790 (1907).

[4]) C. Paal, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1084 (1896).

Dieses Desaminonitrosoglutinpepton hat noch basische Eigenschaften. Es liefert ein beständiges Chlorhydrat. Das Säurebindungsvermögen ist aber um die Hälfte geringer als das des Glutinpeptons. Durch Reduktion läßt sich die Nitrosogruppe eliminieren. Es entsteht Desamidopepton, das stärker basisch als die Nitroso-, aber schwächer basisch als das ursprüngliche Pepton ist. Die basischen Eigenschaften des letzteren sind also zum Teil sowohl bedingt durch eliminierbare Amidogruppen, wie durch Imidgruppen, die durch die Nitrosogruppe ersetzbar sind, zum Teil durch andere N-haltige Gruppen, die durch salpetrige Säuren nicht angegriffen werden.

Bei der Oxydation des Glutins mit Permanganat[1]) entsteht Guanidin. Es ergibt sich hieraus, daß im Leim die Arginingruppe vorgebildet enthalten ist, und nicht erst durch Umlagerung bei der Spaltung entsteht. Hierbei verschwindet die Biuretreaktion der Leimlösung.

Neben dem Guanidin bilden sich Oxalsäure und stickstoffhaltige Derivate der Oxalsäure: nämlich Oxamin und „Oxalan“[2])

$$NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CO \cdot NH_2,$$

welche zeigen, daß die Verbindung der Atomgruppen im Leim eine ähnliche wie im Eiweiß ist (s. S. 686). Es entstehen bei dieser Oxydation ferner flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure und Bernsteinsäure.

Bei der Oxydation der Gelatine mit Wasserstoffsuperoxyd und Eisensulfat entstehen Azeton und Isovaleraldehyd[3]).

Außer Keratin, Elastin und Kollagen finden sich im Organismus der Wirbeltiere noch einige andere Albuminoide, von denen wir noch weniger wissen, als von jenen: die Substanz, aus welcher die Membranae propriae der Drüsen bestehen, ferner das Sarkolem, die Descemetsche Membran[4]), der in Wasser und Salzen unlösliche Anteil der Linsenfasern des Auges u. a.

Auch die Fischschuppen der Teleostier, nicht der Ganoiden enthalten neben Kollagen, das $^4/_5$ des organischen Gerüstes ausmacht, ein eigenartiges Albuminoid, das Ichthylepidin[5]).

Von allgemein biologischem Interesse, zugleich auch wertvoll als Material für die Erforschung der Eiweißstoffe sind das Spongin, Kornein und Konchiolin.

4. Spongin.

Als Spongin bezeichnet man die Gerüstsubstanz der Schwämme, die nach Extraktion einer Spongie, z. B. eines Badeschwammes mit

---

[1]) G. Zickgraf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 259 (1904). F. Kutscher-M. Schenck, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 455 (1905).

[2]) J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 229 (1905).

[3]) C. Neuberg-F. Blumenthal, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 238 (1902).

[4]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 61 (1893).

[5]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 125 (1897); **37**, 88 (1903).

Wasser, Alkohol, Äther und verdünnter Säure zurückbleibt. Es enthält [1])

48,51 % C, 6,30 % H, 14,79 % N, 0,73 % S, 1,5 % J, ca. 28 % O.

Das Spongin scheint sauerstoffreicher als die übrigen Eiweißstoffe zu sein, besonders auffallend ist sein hoher Jodgehalt. Den letzteren teilt es mit den organischen Bestandteilen anderer, pflanzlicher und tierischer Meeresbewohner. Außer Jod enthalten gewisse Spongien auch Brom und Chlor in organischer Bindung.

Durch Einwirkung von 38 % Schwefelsäure bei Zimmertemperatur zerfällt das Spongin in lösliche Produkte und einen unlöslichen pulverförmigen Rückstand, der sich durch Lösen in Natronlauge, Fällen mit Schwefelsäure etc. reinigen läßt: Das Jodospongin. Es besteht nach E. Harnack aus 43,01 % C, 5,95 % H, 9,62 % N, 6,29 % S und 8,2 % J. Ein durch 8—10stündiges Kochen mit 12 % Salzsäure von M. Rosenfeld [2]) erhaltenes „Spongomelanoidin" enthielt 50,62 % C, 6,53 % H, 12,3 % N, 4,86 % J, 0,98 % S. Die Entstehung dieser unlöslichen jodhaltigen Körper erinnert an ähnliche jodhaltige Stoffe, die beim Kochen mit Säuren aus dem Jodothyrin und den jodierten Eiweißstoffen entstehen (s. S. 682, 694).

Bei der hydrolytischen Spaltung durch verdünnte Salz- oder Schwefelsäure wurden aus Spongin gewonnen: Glykokoll 13,9 %, Leuzin 7,5 %, Prolin 6,3 %, Glutaminsäure 18,1 %, Asparaginsäure 4,7 %, 5—6 % Arginin, 3—4 % Lysin; Alanin und Aminovaleriansäure ließen sich nicht mit Sicherheit nachweisen [3]). Tyrosin entsteht nicht. Durch das Fehlen von Tyrosin und den hohen Gehalt an Glykokoll erinnert das Spongin an Elastin und Leim, unterscheidet sich aber von beiden besonders durch den hohen Gehalt an Glutaminsäure.

5. Kornein.

Die Korneine, die Substanzen, aus welchen das Achsenskelett der Korallen besteht, sind im allgemeinen wenig eingehend untersucht. Das Gorgonin, aus dem Achsenskelett von Gorgonia Cavolini, einer Weichkoralle, hat, wie das Spongin, durch seinen hohen Jodgehalt die Aufmerksamkeit erregt [4]). Es enthält davon mehr als 7 %, während auffallenderweise die Leibessubstanz der Polypen selbst nur Spuren davon enthält. Die Zusammensetzung ist:

49,4 % C, 6,8 % H, 17,2 % N, 7,8 % J, 2,2 % Cl.

Die Zusammensetzung anderer Korneine scheint in bezug auf Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff eine ähnliche zu sein, der Jodgehalt ist aber bei anderen Gorgoniden geringer (0,03—6,92 %). Neben dem Jod findet sich Brom in Mengen von 0,23—4,2 % und

---

[1]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 421 (1898).
[2]) Arch. f. experim. Pathol. **45**, 52 (1900).
[3]) E. Abderhalden-E. Strauß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 49 (1906). A. Kossel-F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 205 (1900).
[4]) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. **33**, 90 (1896). L. B. Mendel, Amer. Journ. of Physiol. **4**, 243 (1901).

eine geringere Menge Chlor (0,04—0,38). Diese Halogene sind im Kornein in organischer Bindung enthalten. Der Schwefelgehalt des Korneins schwankt zwischen 0,81 und 1,55 %[1]).

Beim Kochen mit mäßig starker Salzsäure entsteht Leuzin und — ein Unterschied vom Spongin — auch Tyrosin, ferner Arginin und Lysin. Das Jod wird hierbei in Freiheit gesetzt. Benutzt man zur Spaltung verdünnte Schwefelsäure, engt die Lösung im Wasserbad ein und läßt im Exsikkator stehen, so scheidet sich das Jod in dünnen, metallglänzenden Kristallflitterchen ab, die das sogenannte Kornikristallin bilden.

Spaltet man statt mit Salzsäure durch Kochen mit Barytwasser, so entsteht in allerdings sehr geringer Ausbeute die „Jodgorgosäure". Sie ist nicht, wie Drechsel meinte, eine Jodamidobuttersäure, sondern r-Dijodtyrosin[2]). Dieses ist durch Phosphorwolframsäure fällbar. Aus alkoholischem Ammoniak kristallisiert es in charakteristischen Lanzett- oder Wetzsteinformen. Es schmilzt wenig unter 200° C. Beim Erwärmen mit Jodwasserstoff geht es glatt in Tyrosin über.

Die Entstehung der jodierten Korneine und Spongine zeigt, daß die Polypen die Fähigkeit besitzen, in ihrem Stoffwechsel das ionale Jod des Meerwassers in organische Verbindungen, und zwar in Eiweißstoffe einzufügen, ein Vorgang, der eine gewisse Ähnlichkeit mit der Bildung jodhaltiger Eiweißkörper in der Schilddrüse hat (S. 683).

6. Konchiolin.

Das Konchiolin bildet die organische Grundsubstanz der Muscheln. Sie wird gewonnen, indem man die Muschelschalen mit verdünnter Salzsäure entkalkt und nacheinander mit verdünnter Natronlauge, mit Pepsin, Trypsin, Alkohol und Äther behandelt.

Das Konchiolin[3]) enthält:

	C	H	N	S
Schalen von Pinna nobilis	52,87	6,54	16,6	0,85
„ „ Mytilus edulis	52,3	7,6	16,4	0,65

Beim Kochen mit 30 % Schwefelsäure entstehen Tyrosin, Glykokoll, Leuzin und eine Substanz, die bei der Oxydation mit Chromsäure Benzoesäure liefert (Phenylalanin). Der Schwefel läßt sich durch Kochen mit alkalischer Bleilösung nicht abspalten. Vom Gesamtstickstoff des Pinnakonchiolins (16,6 %) kommen 8,66 % auf die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Bestandteile und 3,47 % lassen sich in Form von Ammoniak abspalten.

7. Bestandteile der Seide.

Der Seidenfaden des Kokons von Bombyx mori besteht aus zwei Anteilen, von denen ein jeder in besonderen Drüsen der Raupe gebildet wird, dem Seidenfibroin und dem Seidenleim. Kocht man

[1]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 33 (1907); **55**, 77 u. 223 (1908).

[2]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 64 (1907).

[3]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 396 (1900). Centralbl. f. Physiol. 1899.

Seide mit Wasser oder besser erhitzt man sie im Autoklaven mit Wasser auf 120°, so geht der Leim in Lösung, während das Fibrin ungelöst bleibt. Die Menge des Fibroins beträgt etwa 68% der Rohseide.

Der **Seidenleim** (Serizin) hat je nach der Art der Darstellung die folgende Zusammensetzung:

C	H	N	
44,32	6,18	18,30	Cramer
47,57	5,91	16,76	Mulder
44,94—45,07	6,24—6,39	17,12—17,17	Bondi[1])

Der Gehalt an Kohlenstoff ist auffallend gering im Vergleich zu anderen Eiweißstoffen und auch zum Leim.

Der Seidenleim ist in heißem Wasser leicht löslich. Seine Lösung erstarrt in entsprechenden Konzentrationen beim Abkühlen gallertig. Noch leichter als echter Leim wird er beim Trocknen in Wasser unlöslich. Im übrigen ist er ein vom Glutin völlig verschiedener Körper. Er gibt außer der Biuretprobe und Xanthoproteinreaktion auch Millons Reaktion. Beim Kochen mit Säuren entstehen etwa 0,1% Glykokoll, 5% d-Alanin, 7% Serin, l-Tyrosin, 4% Arginin, wenig Lysin; etwa 10% des Gesamtstickstoffs (nach Abzug von Ammoniak) sind in Basen enthalten[2]). Für die Zusammensetzung des Seidenleims besonders charakteristisch ist die große Menge des Serins (s. S. 269), das hier zuerst von Cramer entdeckt wurde.

Das **Fibroin**[3]), wie es nach Auskochen der Seide mit Wasser zurückbleibt, zeigt noch die Festigkeit der Seide, wenn auch nicht deren Glanz und Weichheit. Die Angaben über seine Zusammensetzung schwanken innerhalb der folgenden Zahlen:

48,3—49,9% C, 6,4—6,9% H, 17,6—19,2% N, 24,1—26,7% O.

Auch bei ihm ist der Gehalt an Kohlenstoff verhältnismäßig gering. Fibroin ist in Wasser von 130° C nicht löslich, wird aber bei 160—200° unter Bildung von „Albumosen und Peptonen" gelöst. Von Pepsinsalzsäure wird es nicht angegriffen.

In rauchender Salzsäure löst es sich schon in der Kälte. Durch Alkohol wird das „Serikoin" gefällt, das 48,0% C, 6,65% H, 16,3% N enthält. Durch Behandlung mit verdünnten Alkalien wird Seide brüchig, beim Kochen mit Kalilauge löst sich das Fibroin unter Zersetzung. Aus der alkalischen Lösung entsteht durch Zusatz von Säuren oder Verdünnen mit Wasser anfangs ein Niederschlag.

Fibroin gibt Biuret-, Millon- und Xanthoproteinreaktion. Bei der hydrolytischen Spaltung mit Säuren[4]) zerfällt es unter Bildung

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 481 (1901).

[2]) G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899). E. Fischer-A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 221 (1902).

[3]) Th. Weyl, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1407, 1529 (1888). G. Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 535 (1899).

[4]) E. Fischer-A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 177 (1901); **35**, 221 (1902).

von 36 % Glykokoll, 21 % d-Alanin, 1—1,5 % Phenylalanin, 10 % l-Tyrosin und kleine Mengen Serin. Die Menge der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Produkte ist nur gering. Unter ihnen fand sich Arginin. Histidin und Lysin waren nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Die Seide der Spinnen (von Nephila madagascariensis)[1]) unterscheidet sich von der Seide der Seidenraupe durch das Fehlen des Seidenleims. Auch sie löst sich bei 0^0 C in gesättigter Salzsäure allmählich auf. Aus dieser Lösung wird durch Alkohol das „Spinnen-Serikoin" gefällt. Bei der Hydrolyse entstehen: 35,13 % Glykokoll, 23,4 % d-Alanin, 1,76 % l-Leuzin, 3,68 % Prolin, 11,7 % d-Glutaminsäure, 8,2 % l-Tyrosin und 1,16 % Ammoniak. Phenylalanin entstand nicht, die Anwesenheit von Asparaginsäure und Serin war zweifelhaft. Die Menge der Diaminosäuren, als Arginin berechnet, betrug etwa 5,24 % der Substanz.

Emil Fischer gibt einer wohl von allen physiologischen Chemikern gehegten Empfindung Ausdruck, wenn er am Schlusse seiner Untersuchung über die Spinnenseide sagt, daß „die vergleichende chemische Physiologie trotz zahlreicher Anläufe noch in den Kinderschuhen stecke, man aber erwarten dürfe, daß mit der Verbesserung der chemischen Methoden, zumal auf dem Gebiete der Proteine, eine kräftige Entwickelung dieses Teiles der Biologie einsetzen werde . . ." Die Unvollkommenheit unserer Kenntnis in der Eiweißchemie tritt uns auch in der Darstellung entgegen, die in diesem und den vorhergehenden Kapiteln gegeben wurde. In dem Maße, als die Eiweißchemie fortschreitet, wird sich aber nicht nur die vergleichende Physiologie sondern die gesamte Biologie weiter entwickeln.

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 126 (1907).

Namenverzeichnis.

Abderhalden, E., Hydrolyse von Eiweißstoffen 277, 296, (A. Schittenhelm) Kasein 691, (A. Hunter) Vitellin 698, (P. Rona) Oxyhämoglobin 655, Thymushiston 656, (H. G. Wells, Voitinovici, Lecount, E. Ebstein) Keratine 720, (A. Schittenhelm) Elastin 723, 727, (E. Strauß) Spongin 729, (C. Vögtlin) Spaltung von Kasein durch Trypsin 678, 692, (A. Gigon) Edestin durch Trypsin 308, (C. Funk) Peptide aus Kasein 307, Fütterung von Aminosäuren und Peptiden (Y. Ternuchi) 278, (Schittenhelm, Samuely) 279, (K. Kautsch) 309, (P. Rona, R. Oppler) Verwertung von tief abgebautem Eiweiß 283, (A. Schittenhelm) Verhalten der Nukleinsäure im Tierkörper 580, (P. Rona, P. Bloch), Alkaptonurie 435, (M. Guggenheim) Tyrosinase 439, (E. Voitinovici, Pregl, S. Samuely), Zystin 362, 371, (A. Kempe) Tryptophan 445, (P. Bergell) Adrenalin 440, (P. Rona) Kohlehydrate aus Fett 186, (Schittenhelm, Ch. E. Simon), Zystinurie 375; s. auch E. Fischer und O. Diels.

Abel, John J. (A. Muirhead), Karbaminsäure 331, Äthylsulfid 370, Cholsäure 611.

Abélous, J. E.-H. Ribaut, Hippursäure 425.

Achelis, W., Methylguanidin im Harn 345, Kreatininausscheidung 349, 350.

Ackermann, D., Pyrrolidin aus Putreszin 290, 528, Guanidin 343, Nukleohiston 714.

Adamkiewicz, Reaktion 445, 666.

Adler, O., Glyoxylsäure 538.

Agiris, A., Neurokeratin 721.

Albanese, M., Verhalten von Kaffeïn und Theobromin im Tierkörper 597.

Albertoni, Azeton 318.

Albu, A., s. C. Neuberg 457.

Aldehoff, G., Muskelglykogen 234.

Aldrich, Adrenalin 440.

Alexander, F., Kasein 688, Verdauungsprodukte 693.

Alfthan, K. v., Pentosenreaktionen 119.

Allard, E., Azidose bei Diabetes 320.

Allers, R. A., Tryptophan 446.

Allihn, Bestimmung von Zucker 115.

Almagia, M., Harnsäurezerstörung 573, Glyoxylsäure 539.

Almen, A., Phenolreaktionen 388.

Anderssen, J., Rohrzucker in Pflanzen 205.

Araki, Trasaburo, Nukleasen 570, Methämoglobin 626, β-Oxybuttersäure 317.

Armstrong, Frankland E., Isomaltose 207.

Arnheim, J.-A. Rosenbaum, Alkohol aus Zucker durch Organextrakte? 179.

Arnold, V., Azetessigsäure 315, Diazoreaktion 480.

Arnschink, L., Resorption hochschmelzender Fette 83, Glyzerin 162.

Arnstein, Bestimmung der Purine 578.

Aron H.-F. Müller, Hämometer 622.

Asboth, v., Schwefelbestimmung 13.

Ascoli, A., Harnsäure 573, Plasminsäure 715.

Auerbach, A., Säurewirkung der Fleisch-

Auld, S. M., s. Hantzsch 316.

nahrung 330.

Avagadros Hypothese 17.

Baas, K., Fütterung von Tyrosin 430.

Baer, J., Azidose 319.

Baeyer, A. v., Indol 450, Hypothese betr. Entstehung des Traubenzuckers in der Pflanze 141, betr. alkoholische Gärung 171.

Baginsky, A.-P. Sommerfeld, Ausscheidung der Purine bei Kindern 582.

Balke, P., s. Drechsel.

Balthazard, V., Lezithin der Leber 106.

Bamberger, E.-(A. Einhorn), Pyrazine im Fuselöl 547, (H. Sternitzki) Nitrophenylhydrazon des Azetons 315.
Bang, Ivar, Histon 654, 714, Nukleinsäure von Pankreas und Thymus 569, 570, 713, Nukleoproteid der Thymus 711, Guanylsäure 717, Taurocholsäure 616, (M. Ljungdahl-V. Bohm), Postmortale Zuckerbildung in der Leber 230.
Banning, Fr., Oxalsäure aus Traubenzucker durch Spaltpilze 173.
Bardachzi, F., Hämoglobin 618.
Bashford, E.-W. Cramer, Hippursäurebildung 425.
Baudouins Probe auf Sesamöl 78.
Bauer, Fr., Inosinsäure 718, Histidin 531, Nachweis von Galaktose 127, Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Keratin 720.
Baumann, E., Methylhydantoinsäure 342, (Gergens) Verhalten von Guanidin, Dizyandiamidin und Zyanamid im Tierkörper 344, (E. Herter) Verhalten von aromatischen Oxysäuren und Phenolen im Tierkörper 417, Phenol, Kresol, Ätherschwefelsäure aus Harn 388, (C. Preuße) Hydrochinon und Brenzkatechin 390, 420, Gallussäure 401, Phenylessigsäure 402, Oxyphenylessigsäure 404, Verhalten im Tierkörper von Benzol, Toluol 408, 410, von Benzonitril 412, von Ätherschwefelsäuren, von Phenylaminozimtsäure 430, (Herter) von Toluidin 467, Fäulnis von Phenylalanin 427, von Tyrosin 428, Oxyphenylpropionsäure (Bildung von Äthylphenol?) 429, Oxyphenylessigsäure, Oxybenzoesäure 428, aromatische Oxysäuren des Harns 405, (L. Brieger) Indoxylschwefelsaures Kalium aus Harn 450, 451, 456, 457, (A. Wolkow) Alkaptonurie und Homogentisinsäure 406, 407, 434, (C. Preuße, P. Schmitz) Merkaptursäuren, Zystin und Zystein 364, 369, (E. Goldmann) Zystinfütterung 371, (Udránsky) Zystinurie 374, Diamine im Harn 290, 291, 301, Jod in der Schilddrüse 682.
Baumann, K.-A. Bömer, Fällung der Albumosen mit Zinksulfat 672.
Baumgarten, O., Verhalten von d-Glykonsäure, d-Zuckersäure, Schleimsäure u. a. beim Diabetiker 163.
Baumstark, F., Protagon 599.
Baumstark, R.-L. Mohr, Indoxylausscheidung 456.
Behrend, R., Synthese von Pyrimidinen 553, (Roosen) Harnsäure 562, 564.
Beither, A., Kaffein 590.
Bendix, E., (A. Schittenhelm) Verhalten der Harnsäure im Stoffwechsel 573, (E. Ebstein), Pentosengehalt der Organe 123, Übergang jodierter Fette in die Frauenmilch 84.
Bergell, P., Oxybuttersäurebestimmung im Harn 311, Verhalten von l-Arabinose im normalen und diabetischen Organismus 153, Lezithin 100; s. auch Abderhalden.
Bergh, Ebbe, Elastin 723.
Bergmann, G. v., Überführung von Zystin in Taurin 372
Berlepsch, v., Honigbildung 54.
Bernard, Cl., Verhalten von Rohrzucker im Tierkörper 206, postmortale Zuckerbildung in der Leber 229.
Bernert, R., Oxydation von Eiweiß mit Permanganat 684.
Berthelot, Wirkung der dunklen elektrischen Entladung auf Kohlensäure 142.
Bertin-Sans, H., Methämoglobin 626.
Bertrand, G., Lakkase 437, Tyrosinase 438, Sorbosebakterien 151, 161, Mannozellulose im Holz von Gymnospermen 244, Reaktion auf Xylose 122, Adrenalin 440.
Beyerinck, Laktase 208, Reduktion von Sulfaten durch Bakterien 354.
Bial, M., Pentosenreaktion 120, Diastase und Maltase des Blutes 215, Zuckerbildung in der Leber 233; s. auch F. Röhmann.
Bialobrzeski, M., Hämin 631.
Biberfeld, J., Adrenalin 441.
Bienenfeld, B., Kasein aus Frauenmilch 696.
Biéri-Portier, Inulin 240.
Billon, F., s. H. Stassano.
Bindschleders Grün 490.
Blendermann, H., Verhalten des Tyrosins im Tierkörper 405, 430.
Blum, L., Zystin 371, Homogentisinsäure 434, Thymolglykuronsäure 419, 421, Formaldehydeiweiß 679, (W. Vaubel) Halogeneiweiß 680.
Blumenthal, Franz, Assimilation der Zuckerarten 152.
Bockendahl-H. A. Landwehr, Purine in leukämischen Organen 581.
Bocklisch, O., Aminbasen in Heringslake 107, Fäulnisbasen 290.
Bödtker, Eyvindt, Harnstoffbestimmung 328, Zystinurie 361.
Bohland-H. Schurz, Purine bei Leukämie 581.
Böhm, J., Bildung von Stärke im Chloroplasten 216.
Böhm, R.-F. A. Hofmann, Einwirkung von Blut auf Glykogen 222, 228, Cholin in Pilzen 106.

Bohr, Chr., Blutfarbstoffe 622.
Bókay, A., Spaltung von Lezithin durch Enzyme 109.
Bokorny, Th., Bildung von Stärke aus Formaldehyd im Chloroplasten 143.
Bondi, S.-E. Müller, Cholsäure 611, 612, Glykocholsäure 615, Taurocholsäure 616, Salizylursäure 398.
Bondzyński, St. (R. Gottlieb) Purine bei Leukämie 581, 7-Methylxanthin aus Kaffein und Theobromin im Stoffwechsel 597, (V. Humnicki) Koprosterin 606, Verhalten von Salizylestern und Salizylamid im Tierkörper 398, 417, (L. Zoja) kristallisiertes Eiweiß 659, Oxydation von Permanganat.
Bönninger, M., Cholesterin im Blut 601, Azeton etc. -ausscheidung im Hunger 318.
Borchardt, L., Zuckerbildung in der Leber 230.
Böttchers Spermakristalle 549.
Böttgers Probe 115.
Bouma, J., Indoxyl 452.
Bourquelot, E., Maltase 207, 215, (E. Gley) Einwirkung von Blutserum auf Glykogen und Maltose 222, Trehalase 206, Inulase 240, Pilzoxydasen 438, (Ducleaux) Fermentwirkungen bei Pilzen 189.
Boutroux, Oxydation von d-Glykose zu Glykonsäure durch Bakterien 161.
Brahm, C., Verhalten der Methylglykoside im Tierkörper 190.
Braunstein, Al., Harnstoffbestimmung 328.
Bredig, G.-K. Fajans, Abspaltung der Kohlensäure aus Kampherkarbonsäure 175.
Brenzinger, K., Zystin und Zystein 363.
Bresler, W., Nukleinbase aus Beta vulg. 587.
Brieger, L., Skatol 449, Ptomaine 289, Neurin aus Cholin durch Bakterien 107, Trimethylamin in Sekale 107, Methylguanidin in Fischfleisch 345, Ätherschwefelsäuren des Harns 457, 389, Verhalten von Tyrosin im Tierkörper 430, Tribromkynurin 459, Azetessigsäure 317; s. auch E. Baumann und Stadthagen.
Brion, A., Verhalten stereoisomerer Weinsäuren im Tierkörper 151.
Brocard, M., Assimilation der Zuckerarten 152.
Brown, E. W., Cholesterinester im Vogelblut 601.
Brücke, E., Emulgierung von Fetten 90.
Brugsch, Th.-R. Hirsch, Hippursäuresynthese und Benzoesäureausscheidung 425.
Bruhns, G., Hypoxanthin 560, Adenin 564.
Brunner, H.-E. Chuard, Glyoxylsäure 540.
Bruylants, J., Rhodan im Tierkörper 356.
Buchner, E.-E. Rapp, Zymase 149, Verhalten von Malein- und Fumarsäure zu Spalt- und Sproßpilzen 155, Zersetzung von d-Glykose durch Alkalien 170, Glyzeringärung 174.
Buchtala, H., Zystin aus Hornsubstanzen 362.
Bulnheim, G., Cholsäure 611, Biliansäure 613.
Bülow, K., Trennung der Dextrine durch Baryt 214, Glyzerinphosphorsäure 108, Verhalten von Benzaldehydderivaten im Tierkörper 414, Reaktion auf Phenylhydrazide 130.
Bunge, G., Vitellin (Hämatogen) 637, 698; s. auch O. Schmiedeberg.
Bünz, R., Cholesterin im Gehirn 601.
Burchard, H., Cholesterin 602.
Burian, R. (J. Walker Hall), Bestimmung der Purine in Organen 567, (H. Schur), Puringehalt der Organe 568, Fütterung von Purinbasen 572, Guanin 566, (H. Schur) Purine 579, Bildung bei wachsenden Tieren 581, Harnsäurezerstörung in Geweben 573, Konstitution der Nukleinsäure 716, Sitosterin 607.
Bütschli, O., Chitin 251.
Buttlerow, Kondensation von Formaldehyd 141.
Bywaters, H. W., Serummukoid 706.

Cafiero, Phenolglykuronsäure 420.
Camerer, W., Bestimmung der Purine im Harn 578, Harnstoffbestimmung 328.
Camps, R., Kynurensäure 459.
Capaldi, A., Kynurensäure 459.
Capranica, St., Bilirubin 640.
Carius, Bestimmung von Halogen und Schwefel 15.
Caspari, W., Übergang jodierter Fette in Fettgewebe und Milch 84.
Castoro, N., Bildung von Ammoniak bei der Keimung 282.
Cech, C. O., Taurin 372.
Ceresole, M., Azetessigsäure 313.
Cerny, Zd., Trennung von Albumosen durch Metallsalze 672.
Chalmot, G. de, Bildung von Pentosanen in der Pflanze 247.
Chittenden, R. H., (A. S. Hart) Einwirkung von Trypsin auf Elastin 722, 723, (E. P. Solley) Verdauungsprodukte von Glutin 724, 725, Glykokoll

bei Pecten irradians 264; s. auch W. Kühne.
Chopin, G., Salizylsäure 398.
Christensen, A., Albuminbestimmung im Harn 667.
Christiani, A., Verhalten des Benzols im Tierkörper 408.
Chuard, s. Brunner.
Claus, Allantoin 535.
Clemens, P., Diazoreaktion 480.
Clève, Biliansäure 613.
Cloetta, M., Hämin 631, Inosit 504.
Cohn, R., Leuzinimid 266, Azetylierte Verbindungen im Harn nach Darreichung von Aldehyden 414, Verhalten im Tierkörper von Nitrobenzaldehyd 413, von Chinolinderivaten 462, von salzsaurem Tyrosinäthylester 462.
Cohn, Th., Harnsäure 580.
Cohnheim, O., Erepsin 278, 308, Wirkung auf Protamine 653, auf Kasein 692, Spaltung des Nahrungseiweißes im Darm 278, (H. Krieger) Säurebindungsvermögen von Eiweißstoffen 663, von Albumosen und Peptonen 671.
Colasanti, G., Rhodanreaktion 355.
Comesatti, Assimilationsgrenze der Zucker bei Muskelarbeit 153.
Coranda, Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus 330.
Cousin, H., Fettsäuren des Eier-Lezithins 109.
Couvreur, E., Umwandlung von Fett in Glykogen bei der Seidenraupe während der Metamorphose 186.
Cramer, Serin 269, 731.
— W. (A. C. Lochhead, R. A. Wilson), Protagon 599.
Crampton, s. Richardson.
Cremer, M., Verhalten der Pentosen im Tierkörper 153, Assimilation stereoisomerer Zucker 152, Isomaltose aus Glykogen 221, Glykogenbildung in Hefe 227, 238, Bildung von d-Glykose aus Glyzerin beim Phlorrhizindiabetes 162.
Croft Hill, A., Reversionswirkung der Maltase 210.
Cuisinier, Maltase 215.
Curci, A., Mesitylen 409.
Curtius, Th.-J. Reinke, Bildung von Formaldehyd bei der Assimilation der Kohlensäure 143.
Cybulski, N.-W. Szymonowicz, Nebenniere 440.
Czernecki, W., Fütterungsversuche mit Glykozyamin und Glykozyamidin 351.
Czerny, Glykogen in Leukozyten 228.
Dakin, H. D., Glyoxylsäure 538, Tryptophan 445.
Danilewsky, Myosin 663, 664, Verhalten der Eiweißstoffe zu Tropaeolin 663.
Darmstädter, E., Bestimmung der β-Oxybuttersäure 311.
Dastre, A. (N. Floresco), Gallenfarbstoffe 639, Glykogenbildung im Muskel 236.
Decker, J., Tannin 400.
Denigès, G., Inosit 505.
Desmoulière, A., Salizylsäure in Pflanzen 398.
Diakonow, Darstellung von Lezithin 100.
Diels, O.-E. Abderhalden, Cholesterin 603 ff.
Dittrich, P., Methämoglobin 627.
Dock, F. W., Glykogenbildung in der Leber 225.
Dormeyer, C., Cholesterin im Muskel 601.
Dorner, G., Kreatinausscheidung bei Kaninchen, Darreichung von Glykozyamin 346.
Doyon (E. Dufourt), Cholesterin der Galle 601, (A. Morel) Cholin im Blut 106; s. auch Hugounenq.
Drechsel, E., Lysin 286, Karbaminsäure 337, (P. Balke) Fällung von Purinen durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit 560, Gorgonin 729.
Dreser, H., Kohlenoxydvergiftung 625, Ausscheidung von Alizarin 499, von Methylenblau 493, Säurefuchsin zur Demonstration der Reaktion des Muskels 485.
Drjewezki, A. v., Autolyse 280.
Dubois, R., Bildung von Glykogen aus Fett beim Murmeltier im Winterschlaf 186.
Dubrunfaut, Inversion von Rohrzucker bei der Gärung 206.
Ducleaux, E., Einwirkung von Alkali und Sonnenlicht auf Zucker und milchsauren Kalk 170, 176; s. auch E. Bourquelot.
Dumas, Bestimmung von Stickstoff 9.
Durig, A., Ammoniakbestimmung im Harn 331.
Düring, F., Schwefelbestimmung in animalischen Substanzen 354.

Ebner, V. v., Eiweißkristalle im Ovarium des Rehs 660.
Ebstein, E. s. E. Bendix.
— W., Verhalten der Pentosen im Tierkörper 153, (A. Nicolaier) der Oxaminsäure 339.
Edinger, A., Schwefelbestimmung 13.

Effront, J., Nebenprodukte der alkoholischen Gärung 148.
Ehrenberg, A., Frage nach dem Freiwerden von gasförmigem Stickstoff bei der Fäulnis 325, Trimethylamin in verdorbener Wurst 107.
— P., Bewegung des Ammoniakstickstoffs in der Natur 282.
Ehrlich, F., Isoleuzin 267, Isovalin 266, Spaltung von r-Aminosäuren durch Hefe 264, Fuselölbildung und ihr Zusammenhang mit dem Eiweißaufbau der Hefe 281.
— P., Diazoreaktion 480, auf Bilirubin 640; Reaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd 704, auf Indol 449; Methylenblau 493, Reduktion von Indophenol in Geweben 491.
Ehrström, R., Histon 655.
Eichholz, A., Glykosamin aus Eiweiß 668.
Einecke, A., Beziehung zw. Nahrungsfett, Körperfett, Milchfett 82.
Einhorn, M.-R. Huebner, Indol 449.
Ekbom, A., Cholsäure 613.
Ellet, W. B., s. B. Tollens.
Ellinger, A., Putreszin aus Ornithin, Kadaverin aus Lysin durch Fäulnis 290, Isoserin 270, (Cl. Flamand) Tryptophan 446, Indol-pr-Propionsäure u. -essigsäure 447, Kynurensäure 460, 461, Indoxylbestimmung 452.
Embden, G. (H. Reese), Aminosäuren aus Harn 273, Alkaptonurie 435, Zystin 361, (K. Glässner) Bildung von Ätherschwefelsäuren 419, von gepaarten Glykuronsäuren 197, (Almagia u. A.) Bildung von Azeton aus Eiweißspaltungsprodukten in durchbluteten Organen 321, (L. Michaud) Zerstörung von Azetessigsäure in Organen 318.
Emerson, L., Oxyphenyläthylamin 428.
Emich, F., Glykocholsäure 615.
Emmerling, O., Bildung von „Isomaltose“ durch Maltase 210, Bildung von Mandelnitrilglykosid durch Maltase 210, Gärfähigkeit von Glyzerinaldehyd und Dioxyazeton 149, Spaltpilzgärungen 173, 174.
Engler, Entstehung der natürlich vorkommenden Paraffine 25.
Eppinger, H., Glyoxylsäure, Allantoin aus Glykolyldiharnstoff 539, Harnstoffbildung 338.
Erb, W., Säurebindungsvermögen von Eiweißkörpern 663.
Erben, F., Chylusfett 92.
Erlenmeyer, E., Bildung des Bienenwachses 54.
— E. jun., Synthese von α-Zystein bez. Zystin 365.
Escombe, F., Membranen der Flechten und Pilze 257.
Euler, H., Gleichgewicht und Endzustand bei Enzymreaktionen 210, (A. Euler) Kondensation von Formaldehyd 144.
Ewald, C. A., Bildung von Fett aus Fettsäuren in der überlebenden Darmschleimhaut 92.
— A., Oxyhämoglobin 619, Verhalten von Elastin und Kollagen zu Trypsin 723.

Fabian, E., Glykosamin 256.
Fahrnsteiner, K., Trennung der Fettsäuren 70.
Falck, F., Verhalten von Glykosiden im Tierkörper 190.
Faust, E. S., Glutolin, ein Albuminoid des Blutserums 724.
Fehlings Lösung 115.
Fenyvessi, Béla v., Verhalten von Oxychinolinen im Tierkörper 462.
Fischer, E, Formose 144, (H. Thierfelder) Alkoholische Gärung stereoisomerer Zucker 149, (R. S. Morell) Konfiguration der Rhamnose 140, Schmelzpunkt der Osazone 207, Hypothese über die Entstehung des Traubenzuckers im Chloroplasten 145, (G. Gieter) Darstellung der Azetale 188, Mandelnitrilglykosid 187, Zerlegung der Glykoside durch Enzyme 189, (Piloty) Synthese der Glykuronsäure 191, Bildung gepaarter Glykuronsäuren im Tierkörper 198, Benzalverbindungen der Polyalkohole 125, Isomaltose 207, (E. Frankland Armstrong) Synthese von Disacchariden 180, 202, durch Enzyme 210, (R. Lindner) Enzyme von Saccharomyzeten 209, (J. Meyer) Oxydation von Milchzucker 202, (F. Paßmore) Phenylhydrazide 130, (F. Tiemann) Glykosamin 253, (H. Leuchs) Synthese von Glykosamin 255, (W. Schmitz) Synthese von Aminosäuren 261, Ester 262, Estermethode 274, Reduktion 263, (O. Warburg) Spaltung der razemischen 264, Alanin 265, Phenylalanin 403, 404, Prolin 528, Oxyprolin 529, Serin 269, 270, $\alpha-\delta$ Diaminovaleriansäure 286, Diaminotrioxydodekansäure 692, Löslichkeit von β-Naphtalinsulfosaurem Natrium 273, Hydrolytische Spaltung von Eiweißstoffen 277, 720, (P. A. Levene, R. H. Aders, Abderhalden) Leim 726, 727, (Skita) Seidenleim und Fibroin 731, Spinnenseide 732, Peptide 303,

364 ff., Peptide des Seidenfibroins 307, (E. Abderhalden) Fermentative Spaltung von Polypeptiden 306, (U. Suzuki), Stereoisomerie des Zystins 363, Purine 558 ff., (L. Ach) Harnsäure 563, Adenin 564, 565, Guanin 566, Hypoxanthin, Xanthin 561, Paraxanthin 591, 3- und 7-Methylxanthin 592, 7-Methylguanin 592, „Weidels" Reaktion 556, (G. Röder) Urazile 554.
Fischer, Ch. S., Bestimmung von Glykokoll in den Zersetzungsprodukten der Gelatine 265.
— H., Tryptophan 445.
Fittigs Reaktion 383.
Fitz, A., Spaltpilzgärungen 172, 174, des Inosits 507.
Flechsig, E., Zelluloseznecker 243.
Fleig, C., Flüchtige Fettsäuren im Harn 98.
Fleischl, E., Bilirubinprobe 641.
Fleißig, P., Ölartige Einschlüsse in Vaucheria 81.
Fleroff, A., Thymnshiston 654.
Flint, Austin, Koprosterin 606.
Fokin, S., Fettspaltung in Pflanzen 94.
Folin, O. (Ph. A. Shaffer), Harnsäurebestimmung 577, Schwefelbestimmung im Harn mittelst Natriumsuperoxyd 354, Wittes Pepton 672, Muzin 703, Kreatin 345 ff.
Formánek, Blutfarbstoff 617.
Forschbach, J., Glykosaminkohlensäureäthylester 256.
Forssner, G., Aminosäuren im Harn 273.
Foster, M. L., s. C. A, Herter.
Framm, F., Glutin 725.
Frank, O., Bedeutung des Lezithins für den Stoffwechsel der Fette 108, Resorption von Estern 93.
Fränkel, S., Albamin 668, (Th. R. Offer) Glykosamin 256, (A. Kelly) Chitin 257, Glykogen 220, Histidin 531, Deuteroalbumose 672.
Frédéricq, L., Drehungsvermögen und Bestimmung von Eiweißstoffen 665, 667.
Frerichs, Fr. Th. - G. Städeler, Tyrosin in Leber 405, Leuzin 266, 279, Szyllit 505, Taurin im Kephalopodenmuskel 350, 367.
Freund, W., Oxydationsvorgänge bei Säuglingen 410.
— E. - J. Joachim, Serumglobulin 657.
— M. - G. Lebach, Indolfarbstoffe 449.
Frey, Verhalten des Glyzerins im Stoffwechsel des Diabetikers 162.
Frieboes, W., Oxyhämoglobin 619.
Friedel-Crafts Reaktion 383.
Friedenthal, H., Giftwirkung von Seifen 90.
Friedmann, E., Darstellung von Zystin aus Hornspänen 362, (J. Baer) α-Thiomilchsäure aus Eiweißzystin 366, Konstitution des Zystins 366, Merkaptursäuren 371, Adrenalin 441, Azetessigsäure 320, Bindung des Stickstoffs in Prot- und Heteroalbumose 672.
Fromm, E. (P. Clemens), Verhalten der zyklischen Terpene im Tierkörper 517.
Führer, H., Verhalten von Chinolin im Tierkörper 462.
Fürbringer, P., Spermakristalle 549.
Fürth, O. v. (J. Schütz), Fettresorption 91, Bildung von Kohlehydraten aus Fett 186, (M. Russo) Glykosamin 252, Chitosan 256, Nitrochitin 257, Eiweißkörper des Muskels 657, 660, (F. Kisch) Milchsäurebildung im Muskel 236, Nebenniere 440, (H. Schneider) Tyrosinase bei Tieren 439, (E. Jerusalem) Nukleinsäure des Pankreas 570, 713, Einwirkung von Permanganat auf Kasein 686, 694, Hülle der Kephalopodeneier 721.

Gabriel, S., Krist. Eieralbumin 659.
— S., Synthese von Isozystein bez. Isozystin 365, (W. Aschan) δ-Aminovaleriansäure 265, (J. Colman) Pyrimidin 549.
Gabritschewsky, Glykogen in Leukozyten 228.
Gad, J., Emulgierung von Fetten 90.
Gadamer, J., Schwefelhaltige Glykoside 378.
Gaethgens, C., Ammoniakausscheidung 330.
Gaglio, G., Verhalten der Oxalsäure im Stoffwechsel 165.
Gallois Inositreaktion 505.
Gamgee, A., Blutfarbstoff 618, (A. Croft Hill) Drehungsvermögen von Blutfarbstoff 620, (W. Jones) Nukleoproteide 710, (Blankenhorn) Protagon 599.
Garcia, S. A., Diamine 375.
Garrod, A. E. u. F. G. Hopkins, Urobilin 642, 643, (T. Shirley Hele) Alkaptonurie 434.
Gatin - Gruzewska, Gefrierpunkt von Glykogenlösungen 220.
Gautier, A., Darstellung und Bestimmung von Glykogen 220, Ptomaine 289.
Géduld, Maltase 215.
Gelmuyden, Chr., Azetongehalt der Organe etc. 316, Azeton als Stoffwechselprodukt 318, 319.

Genhart, H., Oxydation von Äthylbenzol im Tierkörper 410.
Gentzen, M., Indoxyl 450.
Geppert, J., Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen 180.
Gérard, E., Phytosterin 607, Zersetzung von Glykosiden durch Organextrakte 190.
Gerber, C., Bildung von Fett aus Mannit in reifenden Oliven 183.
Gerhardts Reaktion 314.
Gessard, Tyrosinase 439.
Giacosa, G., Inosit 507.
— P., Verhalten der Nitrile im Tierkörper 359, desgl. von Anethol und Eugenol 421, Muzin von Fischeiern 703, s. auch M. Nencki.
Giemsa, Verbindungen der Glykuronsäure 192.
Giertz, H., Paranuklein 692.
Gill, A. H.-Ch. G. Tuffs, Sitosterin 607.
Gilson, E., Chitinähnliche Stoffe bei Pilzen 257.
Ginsberg, J., Verhalten des Pyrrols im Tierkörper 527.
Girard, H., Postmortale Zuckerbildung in der Leber 229.
Glaeßner, K.-L. Langstein, Kynurensäure 461.
Gley, s. E. Bourquelot.
Glikin, W., Lezithingehalt der Eier 104.
Gmelin, B., Leuzin 266.
—s Probe 641.
Goldschmidt, H.-R. Bräuer, Reaktionskinetik der Kohlensäureabspaltung aus Trichloressigsäure 175.
Gonnermann, M., Amidasen 260, Tyrosinase 439, Spaltung von Glykosiden durch Organextrakte 190, Bestimmung von Glykokoll durch Überführung in Hippursäure 265.
Goodmann, E. H., Cholesterin 609.
v. Gorup-Besanez, Aminovaleriansäure 265, Glutaminsäure 268, Glykocholsäure 615.
Goto, M., Protamine 652, 653, Lösung der Harnsäure durch Nukleinsäure 714.
Gotschlich, F., Alizarin zur Prüfung der Reaktion des Muskels 499.
Gottlieb, R., Harnstoffbestimmung in Organen 334, Harnstoffbildung bei der Autolyse der Leber 336, (R. Stangassinger) Kreatin und Kreatinin s. auch W. v. Schröder und Bondzynski.
Grafe, E., Ammoniakbestimmung in Geweben 331.
Granström, E., Glyoxylsäure 539.
Graßberger, s. Schattenfroh.
Green, J. Reynolds, Inulase 240.
Gregerson, J. P., Phosphorbestimmung 15.
Greshoff, M., Wachs aus Bananenblättern 51, aus Milchsaft von Ficus cerifera 52.
Grießmayer, V., Proteide der Getreidearten 658 ff.
Grignards Reaktion 22.
Grimbert, L., Milchsäuregärung der Pentosen 168, Zersetzung von Polyalkoholen und Zucker durch Pneumobacillus und Bacterium coli 173, Azetylmethylkarbinol bei Milchsäuregärung 176.
Grisson, H., Verhalten der Glykoside im Tierkörper 190.
Grocco, P., Kreatinin im Harn 348.
Groß, A., Ovovitellin 697.
Grosser. P., Indoxyl 450, 452.
Grund, G., Pentosengehalt tierischer Organe 123.
Gscheidlen, R., Rhodan im Harn 356.
Guckelberger, Bildung von Nitrilen bei der Oxydation von Eiweiß 357.
Gulewitsch, Wl., Thymin 551, Cholin 102, Arginin 292, Methylguanidin 345.
Gullbring, Alf., Taurocholsäure 616.
Gümbel, Th., Verteilung des Stickstoffs auf die Eiweißspaltungsprodukte 299.
Gürber. A. (A. Michel), Krist. Serumalbumin 658, Kristalle von Eiweißselenat 663, Pepsinwirkung 671.
Gutzeit, H., Vorkommen von Äthylalkohol und seinen Estern im Pflanzenreich 179.

Habermann, J.-R. Ehrenfeld, Oxydation von Kasein 694.
Hafner, A., Palmitodistearin, Gemischte Glyzeride 58.
Hagenbach, Fluoreszenzlicht des Chlorophylls 645.
Haiser, Inosinsäure 570.
Halle, Adrenalin 443.
Hallervorden, Ammoniakausscheidung 330.
Halliburton, Knorpel von Sepia und Limulus 251.
Halphens Reaktien auf Baumwollensamenöl 78.
Halsey, J. F., Harnstoffbildung 338.
Hamburger, Karl, Maltase 215.
Hammarsten, O., Schwefelbestimmung 13, Saccharifikation der Stärke 217, Adamkiewicz Reaktion 666, Serumglobulin und Fibrinogen 657, 663, Fibringerinnung 675, Bestimmung von Albumin und Globulin im Blutserum 667, Kasein 687, Parakasein 690,

Ichthulin 699, Muzin 703, Pseudomuzin 706, Phosphomukoid der Eiweißdrüse 706, Nukleoproteide 710, 711, Organpentose 123, Cholesteringehalt der Galle 601, Taurocholsäure 616, Dehydrocholsäure 613, Ursocholeinsäure 611, Szymnol 609, Gallenfarbstoff im Harn 641, Hämatoporphyrinurie 644.
Hammerbacher, F., Toluidin 467.
Hanriot, Zucker des Blutes 218.
Hansen, C., s. Henriques.
Hantzsch, A. (S. M. Auld), Verbindung von Azetonen und Aldehyden mit Quecksilberoxyd 316, Synthese von Pyridinen 546.
Haralamb, Vasiliu., Hippursäure 430.
Harnack, E., „Aschefreies" Eiweiß 664, Spongin 729, Sulfhämoglobin 628, Ausscheidung von Tannin und Gallussäure 401.
Harries, C. (K. Langheld), Verhalten von Eiweißspaltungsprodukten zu Ozon 685, (V. Weiß) Ozonid des Benzols 409, (H. Neresheimer) des Pinens 512, der Ölsäure 44.
— J., s. O. Weiß.
Hasebrok, K., Fäulnis von Cholin 107, von Glyzerinphosphorsäure 109.
Hauser, A., Kynurensäure 461.
Hausmann, W., Verteilung des Stickstoffs auf die Eiweißspaltungsprodukte 298.
Haycraft, J. B.-H. Scofield, Bilirubin 640.
Hébert, A., Zyanwasserstoff in Pflanzen 359.
Hedenius, J., Hornschicht des Vogelmagens 721.
Hedin, S. G., Lysin 286, Arginin 291, Kondensation von Aminosäuren mit Benzolsulfochlorid 273, Histidin 531, Elastin 723.
Heffter, Lezithin in der Leber 105.
Hehnerzahl 67.
Henderson, Yandell, Ornithin, Lysin 286.
Henriques, V.-C. Hansen, Fettsäuren des Lezithins nach Fütterung bestimmter Fette 109, Linolsäure im Fettgewebe mit Leinöl gefütterter Ferkel 84, Paraffin im Darm nicht resorbiert 92, Eiweißsynthese im Tierkörper, Bedeutung der Amide im tierischen Stoffwechsel 283.
Hensen, Fettbildung im Plankton 89.
Henze, M., Asparaginsäure im Drüsensekret von Tritum nodosum 267, Hämozyanin 664, Spongosterin 607, Kephalopodenmuskeln 350, 367, Jodgorgosäure (Dijodtyrosin) 730.
Hepner, E., Cholesterin der roten Blutkörperchen 601, Cholesterinester 603, Lezithin im Blut 100.
Hergenhahn, Muskelglykogen 234.
Hérissey, H., Seminase 245.
Herlant, L., Nukleinsäuren 712.
Herter, C. A.-M. L. Foster, Indolreaktion 449.
Herth, Trennung von Albumosen durch Metallsalze 672.
Hervieux, Ch., s. Ch. Porcher.
Herzog, R. O., Lysin und Ornithin 287.
Heß, N.-E. Schmoll, Harnsäure 580.
Hesse, Cholesterin und Phytosterin 602, 607.
Heymans, J. F.-P. Masoin, Entgiftung von Nitrilen durch unterschwefligsaures Natrium 360.
Hiestand, O., s. E. Winterstein.
Hildebrandt, H., Verhalten von Glykosiden und Emulsin im Tierkörper 190, Gepaarte Glykuronsäuren 194, Bildung durch Antiemulsin 210, Gepaarte Glykuronsäuren des Thymotin- und Karvakrolpiperidids 419, Verhalten von Aminobenzoesäuren im Tierkörper 464, von Phenylalkylaminen und -ammoniumbasen 466, von Toluidinen 467, von halogensubstituierten Toluolen 411, 422, von p-Zymol 411, von Terpenen, Terpenalkoholen, -ketonen, von Kampher etc. 517 ff.
Hilger, Inosit 504, (S. Rothenfusser) β-Naphtylhydrazin als Reagens auf Zucker 117.
Hirschfeld, F., Azeton 318.
Hirschler, A., Bildung von Ammoniak bei der Pankreasverdauung 330.
Hirschstein, L., Bildung v. Glykokoll aus Harnsäure 575, s. auch F. Röhmann.
His, W. (Th. Paul), Harnsäure 562, (W. Hagen) Bestimmung der Purine in tierischen Organen 567.
Hoffmann, A., Hippursäurebildung 425.
— F. A., Globulinbestimmung 667, s. auch R. Böhm.
Hoffmeister, Camill, Wachs aus Flachs 52.
Hofmann, K. B. (F. Pregl), Koilin 721.
Hofmeister, F., Kristallisiertes Eiweiß 659, (E. P. Pick, F. Umber, E. Zunz u. a.) Produkte der Pepsinverdauung 672, Reduzierende Substanz aus Eiweiß 669, Jodalbumin 680, Kupferverbindungen der Aminosäuren 262, Harnstoffbildung 338, Assimilation stereoisomerer Zucker 152, Hungerdiabetes 181, Tellurmethyl 108, Kollagen und Glutin 724, 725.
Holst, G. v., Serosa-Muzin 703.

Hoogenhuyze, C. J. C. van-H. Verploegh, Kreatininausscheidung beim Menschen 348.
Hopkins, F. Gowland (S. W. Cole), Tryptophan 445, kristallisiertes Eiweiß 659, Halogeneiweiß 680.
Hoppe-Seyler, F., Hämoglobin 618, 619, Kohlenoxydhämoglobin 625, Methämoglobin 627, Photomethämoglobin 627, Hämochromogen 628, Hämin 630, Hämatoporphyrin 633, kolorimetrische Doppelpipette 622, Lezithin 100, Chitosan 252, Brenzkatechin 390, Harnsäure 563, (E. Baumann) Methylhydantoinsäure 342, Cholalsäure 612, Spaltpilzgärungen 174, 176, 243.
— G., Indoxylschwefelsäure 451, aus Nitrophenylpropiolsäure 455.
Horbaczewski, J., Harnsäure 580, 581, Guanin 566, Xanthin 561, (F. Kanera) Einfluß von Glyzerin auf Harnsäureausscheidung 584, Elastin 722, 723.
Horner, O., Inosit 507.
Hößlin, H. v., Cholin im Stoffwechsel 107.
Hotter, Phenazetursäure 424.
Hoyer, E., Anhydride aliphatischer Aminosäuren 265, Lipase 94.
Huber, A., Dinitrobenzol 411.
Hübner, R., s. M. Einhorn.
Hüfner, G., Leuzin 266, Glykocholsäure 615, Hämoglobin 617 ff., Kohlenoxydhämoglobin 623, (R. v. Zeynek, G. Reinbold) Methämoglobin 626, 627.
Hugounenq-(A. Morel), Hämatogen 699, (Doyon) Bilirubin 640.
Huiskamp, W., Serumglobulin 660, 664, Nukleoproteid der Thymus 709, Nukleohiston 714.
Humnicki, V., s. Bondzynski.
Hunter, Andrew, Verbindung von Protaminen mit Eiweiß 653.
Hupfer, Fr., Harnsäurebestimmung 577, Einfluß der Chinasäure auf Harnsäure- und Hippursäureausscheidung 458, 508.
Huppert, Bilirubinprobe 641, Alkaptonsäuren 434, Sarkosin 342, Glykogen 220, aus Blut und Eiter 228.
Hürthle, C., Cholesterinester des Blutserums 601.

Ignatowski, A., Aminosäuren im Harn 273, 278.
Inada, Ryokichi, Glyoxylsäure 539.
Inoko, Y., Hämoglobin 618.
Inouye, Katsuji, Methylimidazol 530, (K. Kondo) Milchsäure bei Autolyse 281, Nukleinsäuren 713.
Iwanoff, L., Nukleasen 570.

Jäckle, H., Menschenfett 74.
Jacksch, R. v., Flüchtige Fettsäuren im Harn 97, Verhalten der Pentosen im Tierkörper 153, Azetessigsäure 314 und Azeton 316 im Harn.
Jacobsen, O., Verhalten des Zymols im Tierkörper 411.
Jäderholm, Axel, Methämoglobin 626.
Jaffé, M., Verhalten des Nitrobenzols im Tierkörper 411, der Nitrotoluole 411, des p-Dimethylaminobenzaldehyds 414, des Furfurols 414, (P. Hilbert) des Azetanilids und Azettoluidids 468, des Mannits 161, Tyrosinhydantoin 431, Indoxylschwefelsäure 452, 458, Kynurensäure 459, Merkaptursäuren 370, Ornithursäure 423, Ornithin 286, (Hans Meyer) Harnsäurebildung bei Vögeln 583, Kreatininreaktion 348, Entstehung des Kreatins im Organismus 351.
Jäger-Unger, Bestimmung von Furfurol durch Fällen mit Barbitursäure 122.
Jakoby, M., Bildung von Ammoniak bei der Autolyse 330.
Jankau, Cholesterinausscheidung in der Galle 601, 609.
Jaquet, A., Oxydasen 412, Hämoglobin 618.
Jensen, P., Glykogen des Herzmuskels 234.
Job, André, Oxydation der Glykose mit Ceroxyd 161.
Jochem, E., Überführung von Amidofettsäuren in die entsprechenden Monochlorfettsäuren 365.
Johansson, J. E., Verhalten von Serumalbumin zu Säuren und Neutralsalzen 663, Alkalialbuminat 668, Azidalbumin 669.
Jolin, S., Einwirkung säurebildender Stoffe auf die Alkaliausscheidung der Fleischfresser 330, Jodgehalt der Schilddrüsen 683, Blutfarbstoff 622.
Jolles, A., Bilirubin 640.
Jones, W., Thymin 551, Nukleasen 570, (C. L. Patridge, C. R. Austrian, M. C. Winternitz) Purinoaminasen 571.
Jonesen, D., Verhalten der Kresole im Tierkörper 417.
Jonge de, Ausscheidung von Phenol 416.
Jovitschitsch, s. Losanitsch.
Jowett (H. A. Dickenson), Adrenalin 441.
Juckenack, A., Lezithin im Eigelb 100.
Junichi, Mochizuki, Bildung von Ammoniak bei der Autolyse 330.

Kanitz, Ar., Affinitätskonstanten des Tyrosins und Phenylalanins 262.
Karfunkel, Jod- und Bromhämin 630.

Karplus, J. P., Schwefelwasserstoff und Merkaptane im Harn 369, Entwickelung von Schwefelwasserstoff und Methylmerkaptan durch ein Harnbakterium 354.
Katayama, K., Kohlenoxydhämoglobin 625, (S. Hata), Dichlorthymolglykuronsäure 419, Phenolschwefelsäure 418.
Kauder, G., s. J. Pohl.
Kaufmann, Harnstoffbildung 334.
Kausch, W.-C. A. Socin, Glykogenbildung aus Milchzucker und Galaktose 227.
Kekulé-Pflüger, Glykogenformel 220.
Kelling, G., Rhodan im Mageninhalt 355.
Kelly, Agnes, Glyzin bei niederen Tieren 265, Taurin und Glykokoll bei Pekten und Mytilus 367.
Kerner, Fütterung von Guanin 572.
Kiesel, A., Lezithin, Bestimmung des Cholins, in Samen 106, Eiweißspaltung in Pflanzen 282.
Kikkoji, T., Bildung von d-Milchsäure bei der Autolyse 281, Nuklease in Hutpilzen 587, Nukleinsäure aus Plazenta 713.
Kiliani, Oxydation der Zucker zu Monokarbonsäuren 130, Inulin 240.
Kionka, Vogelgicht 582, (E. Frey) Harnsäure 562, Glykokoll aus Harnsäure im Stoffwechsel 575.
Kirch, J. B., Glykogen in den Geweben des Flußkrebses 257
Kjeldahl, Bestimmung des Stickstoffs 11.
Klebs, E., Diaminopropionsäure 286.
Kleine, F. K., Verhalten von Formanilid im Tierkörper 468.
Kleinschmid, H., Hydrolyse des Hordeins 277.
Kling, André, Oxydation von α-Propylglykol durch Mycoderma aceti 151.
Klingenberg, K., Oxydation aromatischer Substanzen im Tierkörper 470.
Klingenstein, E., Lysidin 533.
Klobb, T., Arnisterin 607.
Klug, F., Verdauung von Leim 725.
Knaffl-Lenz, E. v., Koilin 722.
Knapp, Th.-F. Suter, Verhalten von Guajakolderivaten im Tierkörper 417.
Knieriem, W. v., Harnstoffbildung 332, Harnsäurebildung bei Vögeln 583.
Knoop, F., Histidin 531, Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper 432, Äthylbenzol im Tierkörper 411.
Kobert, R., Photomethämoglobin 627.
Kobrak, E., Frauenkasein 688.
Koch, W., Lezithane 101, Kephalin und Zerebrin 600.
Kochs, W., Hippursäurebildung 425.
Köhne, Fr., Verhalten von Säureimiden im Tierkörper 537.
Kolbes Synthese 397.
König, J., Bestimmung der Rohfaser 248.
Königs, W., Glyoxylsäure 540.
Kossa, J., Harnsäurebestimmung 577.
Kossel, A., Histone 654, 655, (Kurajeff, Morkowin, Goto, Dakin) Protamine 652, 653, (F. Kutscher, Pringle, Hart, Weiß, Dakin) Hydrolyse der Protamine 296—298, (Mathews) Wirkung von Trypsin auf Protamin 653, Abscheidung und Trennung der Hexonbasen 294, Arginin 291, Histidin 531, (A. Neumann) Thymin 551, (A. Neumann) Thyminsäure 715, Purine in Geweben 567, im Eidotter 581, im embryonalen Gewebe 582, Adenin 564, 572, Guanin 566, Theophyllin 591, (Goto) Harnsäure 562, (Obermüller, Krüger) Verseifung der Fette mit Natriumalkoholat 61, (F. Freitag) Protagon, Zerebrin 599, (F. Kutscher) basische Spaltungsprodukte von Elastin 723, von Glutin 726, von Spongin 729.
Koßler, A.-E. Penny, Bestimmung der Phenole 389.
Kostanecki, H. v., Glykuronsäure 192.
Köster, H., Molkeneiweiß 691.
Kostytschew, S., Nukleinsäuren der Thymus 712, 713.
Kotake, Y., Verhalten der Vanillinsäure im Tierkörper 414.
Köttstorferzahl 63.
Kowalewsky, K.-M. Markewicz, Harnstoffbildung aus Ammoniak 332.
Krämer, G. und Spilker, Entstehung der natürlichen Paraffine 25.
Kratschmer, F., s. J. Seegen.
Kraußhold, Glyzerin im Stoffwechsel des Diabetikers 162.
Kraut, K., Tolursäuren, Verhalten der Metaxylolsäure im Tierkörper 411.
Krawkow, N. P., Chitin 251, Chondroitinschwefelsäure 708, Amyloid 709.
Krieger, H. Th., kristallisiertes Eiweiß 658.
Kreis, H., Palmitodistearin, gemischte Glyzeride 58.
Kretschy, Kynurin 459.
Krimberg, R., Karnosin, Karnitin und Methylguanidin im Fleisch 345.
Kröber, Pentosenbestimmung 121.
Krogh, A., Kein gasförmiger Stickstoff bei der Darmgärung 325.
Krüger, Fr., Blutfarbstoff 623.
— M., Verseifung der Fette mit Natriumalkoholat 61, (P. Bergell) Cholin 104, Fällung der Purine mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit 560, (A. Schitten-

helm) Trennung und Bestimmung der Purinbasen 569, (G. Salomon) Purine aus Harn 578, (J. Schmid) Harnpurine 577, bei Leukämie 581, (A. Schittenhelm) Purine des Kots 580, Adenin 564, 565, (J. Schmid) 572, (G. Salomon) Xanthin 561, Hypoxanthin 560, 1-Methylxanthin 591, Heteroxanthin 592, (J. Schmid) 3-Methylxanthin 592, (Wulff, G. Salomon) Epiguanin 592, Trennung der Methylpurine und Purine 593, (J. Schmid) Verhalten methylierter Xanthine im Tierkörper 597.
Krukenberg, C. Fr. W., Millons Reaktion 666, Vorkommen von Kreatin 345.
Kühling, O., Verhalten von Phenetol, Anethol, Eugenol im Tierkörper 417, 421.
Kühne, W. (R. H. Chittenden), Myosin 660, Hämoglobin 617, 622, Indol 448; s. auch Radziejewski.
Külz, E. (Bornträger) Glykogen 220, Hydrolyse 221, in Leber des Murmeltieres 186, im Muskel 235, 236, gepaarte Glykuronsäuren 192, 194, 419, Oxybuttersäure 310, Inulin 240, Inosit 504.
— R., Hämoglobin 619, Kohlenoxydhämoglobin 623.
Kumagawa, M.-K. Suto, Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierischem Material 65.
Kunkel, A., Schwefel des Harns 371, 373, Hämatoidin 643.
Kueny, L., Glykosamin 255.
Kurajeff, D., Protamine 652, Jodeiweiß 680.
Kußmaul, Verhalten des Glyzerins im Stoffwechsel des Diabetikers 162.
Küster, F. W., Jodstärke.
— W., Hämatin 631 ff., Hämaterinsäure 633, Hämatinsäure 635, aus Bilirubin 644, Hämopyrrol 637, Gallenfarbstoff 639.
Kutscher, Fr. (M. Schenck, G. Zickgraf), Guanidin bei Oxydation von Leim 344, 728, (Otori) Guanidin bei Selbstverdauung des Pankreas 344, (Lohmann) toxische Basen im Harn 345, Basen aus Liebigs Fleischextrakt 352, r-Arginin 292, Oxydation von Arginin mit Permanganat 293, (Lohmann) Abscheidung und Trennung von Hexonbasen 294, 295, Verteilung des Stickstoffs auf Eiweißspaltungsprodukte 298, Antipepton 300, (M. Schenck) Oxydation von Thymusnukleinsäure mit Permanganat 716, Zytosin 551, (Lohmann) Verhalten des Lezithins bei Autolyse 106; s. auch A. Kossel.
Ladenburg, A., Kadaverin 290, Koniin 544, Lysidin 533.
Landsberg, G., Alkoholgehalt tierischer Organe 180.
Landsteiner, K., Dehydrocholsäure 613, Diazoalbumin 678.
Lang, J., Taurin 368.
— S., Umwandlung des Azetonitrils und seiner Homologen im Tierkörper 359, 360, Desamidierung im Tierkörper 280, Leberexstirpation bei Vögeln 583, Ätherschwefelsäure im Harn nach Leberexstirpation 418, Verhalten von Methylglykosid im Tierkörper 190.
Lange, G., Bestimmung der Zellulose 248.
Langstein, L., Kristallisiertes Eiweiß 659, Endprodukte der Pepsinverdauung 672, Glykosamin aus Eiweiß 668, (W. Falta) Homogentisinsäure 434; s. auch C. Neuberg.
Laqueur, E.-(O. Sackur), Kasein 688, Parakasein 690.
— W., Parakasein 690.
Lassar-Cohn, Gallensäuren 610, Fellinsäure 611, Dehydrocholsäure 613, Biliansäure 613.
Lasseignes Probe 5.
Latschenberger, J., Hämatoidin 643.
Latschinoff, P., Choleinsäure 611, Biliansäure 613.
Laves, E., Fett der Frauenmilch 75.
— M., Muskelglykogen 236.
Lavesson, Hilding, Reduzierende Stoffe des normalen Harns 194.
Lawrow, D., Spaltung von Oxyhämoglobin 629, Globin 656, Histidin 531, Pepsinverdauung 672.
Leathes, J. B., Verdauung von Ovariomukoid durch Pepsinsalzsäre 706.
Lebach, G., s. M. Freund.
Lebedeff, Ablagerung von Hammelfett und Leinöl im Fettgewebe 82.
Lebensbaum, M., Spaltung von Hämoglobin 629.
Leclerc du Sablon, Bildung von Kohlehydrat aus Fett 185.
Ledderhose, Glykosamin 251.
Leersum, E. C. van, Orzinprobe 120.
Legals Probe 314.
Lehmann, K. B., Bildung von Adipocire 96.
— V., Verhalten des Oxyphenetols im Tierkörper 417, des Phenetols 420.
Leo, Verhalten von Glyzerin im Stoffwechsel 162.
Lépine, R.-G. Guérin, Harnschwefel 373.
Lesser, E. J., Stoffwechselversuche mit den Endprodukten peptischer und tryptischer Verdauung 283.
Letsche, E., Cholesterinester des Blutes 601.

Leuchs, H., γ-Oxyproline 529; s. auch E. Fischer.
Levene, P. A. (J. A. Mandel), Nukleinsäuren aus Milchdrüse 712, vom Maifisch 713, 570, aus Milz, Hydrolyse 569, 710, Guanylsäure 717, Pyrimidinbasen aus Hefenukleinsäure 551, Bildung bei Autolyse 552, Muzin 705, (C. Alsberg) Vitellin 696, Ichthulinsäure 699, (W. A. Jacobs) Isolenzin 267, Autolyse 280, 300, Spaltungsprodukte des Glutins 725.
Lewin, L., Verhalten von Mesityloxyd und Phoron im Tierkörper 318, Gallenfarbstoff im Harn 641, Spektra des Blutfarbstoffs und seiner Zersetzungsprodukte Tafel II.
Lewkowitsch, J., Cholesterin 603, Leuzin 266, Azetylzahl 68, Spaltung von r-Milchsäure und r-Glyzerinsäure durch Penicillium glaucum 169.
Liebens Jodoformprobe 316.
Liebermann, C., Wachs aus Cochenille 53, Cholesterinreaktion 602.
— L., Eiweißreaktion 666.
Liebig, J., Kynurensäure 458.
Lieblein, V., Leberverödung 334.
Liebrecht, A., Jodkasein 680, 693.
Liebreich, O., Protagon 599.
Likhatscheff, A., Gentisinsäure 417, 435.
Likiernik, A., Phytosterin 607; s. auch E. Schulze.
Lilienfeld, L., Proteinähnliche Substanzen 309.
Lindner, P., Alkoholische Gärung stereoisomerer Zucker 149.
Lindwall, Hülle des Hühnereies 721.
Linossier, G., Hämochromogen 630.
Linser, P., Hautfett 56.
Lintner, C. J., Millons Reagens 666, (Kröber) Maltase 215.
Lippich, F., Harnstoff aus menschlichem Harn 326.
Lippmann, E. O. v., Cholesterin in Rübensäften 607, Guanidin 344, Glyoxylsäure 540, Querzit 503.
Livon, Ch., Adrenalin 443.
Löb, W., Wirkung der dunklen elektrischen Ladung auf Kohlensäure 142.
— A., s. L. Mohr.
Löbisch, W., Nukleinsäure-Eiweißverbindungen 714, Schneimuzin 703.
Lobry de Bruyn und A. v. Ekenstein, Sterische Umlagerungen von stereoisomeren Hexosen durch Alkalien 157, Glykosamin 253.
Lohnstein, Th., Gärungssaccharometer 148.
Lohse, O., Asbestfilter 115.
Longo, v., Verhalten von Asparagin und Bernsteinsäure im Organismus 279.
Loening, Fr., Oxydation von Eiweiß mit Permanganat 684.
Lönnberg, J., Nukleoalbumin aus Nieren 700, Knorpel von Raja batis 709.
Lorisch, H., Rohfaser und Zellulose 24.
Losanitsch, L. M.-M. Z. Jovitschitsch, Wirkung der dunklen elektrischen Entladung auf Kohlensäure 142.
Lossen, F., Guanidin 344.
Löw, O., Oxydation von Traubenzucker mit Nitrat und Platinmohr zu Glykonsäure und Zuckersäure 161, Oxydation von Eiweiß mit Permanganat 684, Nitrierung von Eiweiß 683, Silbereiweißverbindungen 664, Formose 144, Formaldehyd ein Protoplasmagift 143, Lezithin 108.
Loewenthal, W., Emulgierung von Fetten 90.
Loewi, O., „Harnstoffbildende" Fermente der Leber 280, 336, Allantoin 535, Eiweißsynthese im Tierkörper 283.
Luchsinger, B., Glykogenbildung in der Leber 225, aus Glyzerin 227, im Winterschlaf 186.
Lückes Reaktion 424.
Lüdecke, K., s. R. Willstätter.
Ludwig, E., Harnsäurebestimmung 577.
Lüdy, E., Spaltung von Fetten in den Geweben 95, Nachweis von Harnstoff 327.
Lummert, W., Eigenschaften der aus Kohlehydraten gebildeten Fette 184.
Lundberg, L. v., Labgerinnung des Kaseins 689.
Lüthje, H., Bildung von d-Glykose aus Glyzerin beim Pankreasdiabetes 162.
Luzzatto, A. M., Oxalsäure 537, Allantoin 536.
— R., Pentosurie 124.

Maaß, Otto, Spaltung von Eiweiß durch Alkali 668.
Mach, W. v., Fütterung von Hypoxanthin 572.
Macleod, J. S.-H. D. Haskins, Karbamat im Blut 336.
Maetzke, G., Aminosäuren im Dünndarm 278, Eiweißresorption 456.
Magendie, Saccharifizierendes Ferment im Muskel 236.
Magnus-Levy, A., Oxybuttersäure und Azeton 310 ff., Paarung von Glykuronsäure mit optischen Antipoden 195, Bildung von Glykokoll im Stoffwechsel 279, Bestimmung der Benzoesäure im Harn 424, Benzoylglykuronsäure 425.
Maillard, L. C., Indoxyl 452.

Makris, Kasein aus Frauenmilch 696.
Malfatti, H., Pepsinverdauung 672.
Malischeff, S., Keine Glyzerinphosphorsäure im Harn nach Fütterung von Glyzerin 109.
Maly, R., Gallenfarbstoff 639, Hydrobilirubin 641, Tribrombilirubin 640, Hämatoidin 643, Oxyprotsulfonsäure 684.
Manasse, O., Lezithin und Cholesterin der roten Blutkörperchen 104.
Manché, E., Muskelglykogen 234.
Mangin, L., Reaktionen auf Zellulose 242.
Maquenne, L., Bildung von Kohlehydraten aus Fett 185, Dambonit 505, (Tollens) Reaktion auf Methylpentosen 124.
Marchlewski, L. (J. Hetper), Hämin 631, Chlorophyll 645 ff., Phylloerythrin in Fäzes 650, (H. Goldmann, J. Hetper, J. Retinger) Hämopyrrol 637.
Marcuse, W., Muskelglykogen 235, Milchsäurebildung im Muskel 237.
Marès, F., Harnsäureausscheidung bei jugendlichen Individuen 582.
Marfori, P., Bildung von Harnstoff aus Ammoniak 332, Verhalten der Dioxybenzoesäuren und der Dioxylbenzaldehyde im Tierkörper 414, 417.
Marino-Zuco-C. Martini, Cholin im Blute 106.
Markownikoff, W., Darstellung von Azeton aus Harn 315.
Markus, E., Serumglobulin 657.
Marriott, W. Mc. K.-C. G. L. Wolf, Eiweißstoffwechsel bei Brombenzolvergiftung 370.
Marshall, J., Stickoxydhämoglobin 626, Glykocholsäure 615.
Martini, C., s. Marino-Zuco.
Marum, A., Azidose beim Phlorrhizindiabetes 319.
Maschke, Eiweißkristalle 660.
Mathews, A., Verbindung von Nukleinsäure und basischem Eiweiß in Spermatozoen des Seeigels 714.
Mauthner, J., Bildung von Trimethylamin bei der Fäulnis von Galle 107, (W. Suida) Cholesterin 601, Leuzin 266.
Mayeda, M., Pikrolonat des Tryptophans 445.
Mayer, Art., Rhodan im Speichel und Harn 356.
— A., Milchsäuregärung 169.
— P., Phenylhydrazinverbindungen der Glykuronsäure 192, Gepaarte Glykuronsäuren im Blut 194, Bildung von Kampherglykuronsäure beim Kaninchen 197, Übergang von Dextrin in den Harn 215, Verhalten von Glykonsäure im Stoffwechsel 163, von Zuckersäure 165, von Inosit 507, von Diaminopropionsäure 288, Lezithin 101, 109, s. auch C. Neuberg.
Mazé, P., Bildung von Kohlehydraten aus Fett 185, (A. Perrier) Zitronensäurebildung durch Zitromyzes 177, Methangärung 176.
Medwedew, A., Glykocholsäure 615.
Meinertz, S., Lezithin 105.
Meißlsche Zahl 66.
Meißner, R., Hefeglykogen 238.
— Ausscheidung von Kreatin etc. 345.
Mendel, L. B. (E. W. Brown, E. B. Underhill, B. White), Allantoin 536, (H. C. Jackson) Harnsäureausscheidung nach Splenektomie 580, Taurin im Muskel von Mollusken 367, (E. O. Schneider, H. C. Jackson) Kynurensäure 460, (F. B. Underhill) Inosit 507, Korneine 729.
Mering, v., Verhalten von Erythrit im Stoffwechsel 162, Nitrobenzolvergiftung 411, s. auch Musculus und Thierfelder.
Mester, B., Skatol 450, Zystinurie 361.
Meunier, J., Benzalverbindungen der Polyalkohole 125.
Meyer, A., Bildung von Stärke im Chloroplasten 216.
— E., Verhalten des Nitrobenzols und einiger anderer aromat. Nitrokörper im Organismus 411, 417, Alkaptonurie 407, 434.
— Kurt, Azetylglykosamin 256.
— V., Fuchsinreaktion auf Aldehyde 484.
Michel, A., s. A. Gürber.
Miescher-Schmiedeberg, Nukleinsäuren 713, Protamin 652.
Millons Reagens 666.
Milroy, F. H., Muskulatur und Entwickelung der Geschlechtsorgane beim Hering 654, Verdauung der Nukleoproteide 711, Eiweißverbindungen der Nukleinsäure und Thyminsäure 714.
Minkowski, O., Leberexstirpation bei Vögeln 583, Bildung der Harnsäure 580, Eigenschaften 562, Allantoin aus Harnsäure im Tierkörper 536, Fütterung von Adenin und Hypoxanthin 572, Pankreasdiabetes 317, Oxybuttersäure 310 ff., Bildung von Eruzin aus resorbierter Erukasäure beim Menschen 92.
Miquel, P., Harnstoffferment 327.
Mittelbach, F., Fibrinogen 665, Alkaptonurie 432, Harnsäureausscheidung bei Herbivoren 575.
Miura, K., Inulin 240.

Mochizuki, J.-K. Yotake, Autolyse 300.
Modrakowski, G., Schwefelbestimmung im Harn mittelst Natriumsuperoxyd 354.
Mohr, L.-A. Loeb, Diabetische Azidosis 816.
— L., s. R. Baumstark 456.
— P., Schwefelgehalt der Keratine 719, Schwefelbestimmung im Harn 354.
Molischs Reaktion 666.
Moll, L., Umwandlung von Albumin in Globulin 663, 667.
Monaco, Lo, Harnsäureausscheidung im Hunger 579.
Monari, A., Kreatin und Kreatinin im ruhenden und gereizten Muskel 349.
Moraczewski, W. v., Indol 449.
Morat-Dufourt, Muskelglykogen 234.
Morax, Darmdesinfektion 456.
Moreau, J., Dextrine 215.
Morkowin, N., Zyklopterin 652.
Morishima, Kurata, Hämatin 644.
Mörner, C. Th., Chondromukoid 707, Ovomukoid 705, Korneamuzin 703, Eiweißstoffe der Linse 660, 728, Tyrosin 406, Gallus- und Gerbsäure 401, Glutin 724, Descemets Membran, Ichthylepidin 728, Korneine 730, Kornikristallin 730.
— K. A. H., Zystin aus Hornsubstanz 361, Thiomilchsäuren 366, Alkalialbuminat 668, Muzin der Harnwege 703, Reduzierende Substanz aus Eiweiß 669, (J. Sjöqvist) Bestimmung von Harnstoff 328, Verhalten von Azetanilid im Tierkörper 468, von Phenazetin 470, Hämin 631.
Mosso, U., Salizylsäure 398.
Muck, O., Rhodan im Nasen- und Konjunktivalsekret 355.
Müller, Franz u. E. Ziemke, Absorptionsspektra des Blutfarbstoffs etc. 621, Tafel I, (H. Aron) Methämoglobin 627, Zyanhämochromogen 630.
— Friedrich, Muzin 703, Hydrobilirubin 642, Indoxylausscheidung im Hunger 456, Azetonausscheidung im Hunger 318, Schwefelwasserstoff im Harn 354, 492, Verhalten von Anilin im Körper 466, von Azetanilid 468, von Phenazetin 470.
— E., s. S. Bondi.
— Joh., Szyllit 505, Azeton der Atemluft 316.
— K., Zellmembran der Kryptogamen 246.
— M., Asparagin 283.
— P., Koprosterin 606, Trennung von Albumosen und Peptonen 672.
— W., Inosit 504.
Münch, A., Verhalten von Methylglykosid im Tierkörper 190.
Munk, J., Fettbildung aus Kohlehydraten 81, Ablagerung von Nahrungsfett im Fettgewebe 82, Bildung von Fett aus resorbierten Fettsäuren 92, (A. Rosenstein) Verhalten von Palmitinsäureäthyl- und Zethylester, von Ölsäureamylester im Darmkanal 93, Giftwirkung von Seifen 93, Einfluß von Glyzerin auf den Stoffwechsel 162, von Alkohol 180, Rhodan im Speichel 355, im Harn 356, Verhalten von Benzol im Tierkörper 408.
Müntz, Galaktose aus Pflanzen 244.
Musculus, Harnstoffferment 327, (v. Mering) Verhalten von Chloral und Butylchloral im Tierkörper 195.
Müther, A., Schmelzpunkt der Hydrazone etc. der Zuckerarten 117, s. auch B. Tollens.
Mylius, F., Cholsäure 610, 611, Pettenkofers Probe 611, Dehydrocholsäure 613, Biliansäure 613, Jodstärke 213.

Naidus, D., Glykuronsäure und ihre Bestimmung 193.
Nakaseko, Inulin 240.
Name, W. G. van, Glutin 724.
Nasse, O., Millons Reaktion 666, Glykogen in Muskeln 234, 236.
Naunyn, Muskelglykogen 222, Dextrin im Blute 218.
Nawrocki, F., Kreatin im Muskel 348.
Nebelthau, Einfluß des Ammoniaks auf die Glykogenbildung 233.
Nencki, M. (P. Giacosa), Verhalten aromatischer Kohlenwasserstoffe im Tierkörper 408, 410, (L. v. Nencki) Verhalten von Mesitylen und Mesitylensäure 422, von Benzol 409, (N. Sieber) Messung der physiologischen Oxydation 410, (E. Ziegler) Verhalten des Kampherzymols 411, des Saligenins 412, (A. Smirnow) der Nitrobenzaldehyde 413, 422, des Azetophenons 416, (P. Giacosa) Verhalten von Phenol, von Chlorphenol, Phenolglykolsäure 420, (S. Krolikowski) o-Oxychinolinkarbonsäure 462, (O. Gressly) Karbonyl-o-Amidophenol, (H. Bontmy) Malonanilsäure 469, Phenyläthylamin 428, Phenylpropionsäure 402, Aminovaleriansäure 265, Indol 448, Skatol 449, Merkaptan 369, (N. Sieber) Rhodan im Magensaft 355, 356, die bei Eiweißgärung auftretenden Gase 325. — Nachweis von Harnstoff 327, (J. Zaleski) Ammoniakbestimmung in Organen 331, (J. P. Pawlow-J. Zaleski)

Ammoniakgehalt der Organe und Harnstoffbildung 333, (J. P. Pawlow) Ort der Harnstoffbildung 334, (J. P. Pawlow, M. Hahn, V. Massen) Eckesche Fistel 335. – Einfluß der Galle auf Fettspaltung 91, Guanamine 343. — Hämoglobin 617 ff., (N. Sieber) Parahämoglobin 620, Hämatin 631 ff., (J. Zaleski) Spektra des Hämatins und seiner Abkömmlinge 633, (N. Sieber) Hämatoporphyrin 633, 634, (A. Rotschy) Verhalten im Tierkörper 644, (J. Zaleski) Mesoporphyrin 634, Hämopyrrol 637, Verhalten im Tierkörper 644, Verwandschaft von Blut- und Blattfarbstoff 649, (L. Marchlewski) Hämopyrrol aus Phyllozyanin, (Rotschy) Urobilin 642. — (N. Sieber) l-Milchsäure, Einwirkung von Alkalien auf Zucker 160, 169. — (N. Sieber) Oxydation von Eiweiß mit rauchender Salpetersäure 694, s. auch O. Schultzen.

Nerking, J,, Glykogen, elementare Zusammensetzung, Bestimmung 220, 221.

Neubauer, C., Allantoin 536, Hypoxanthin aus Fleischextrakt 560.

— O., Glykuronsäurepaarung 180, 195, (W. Falta) Alkaptonurie 435, (L. (Flatow) Uroleuzinsäure 407, Verhalten von Hämatoporphyrin im Tierkörper 644, Urobilin 642, (E. Rohde) Reaktion aromatischer Aldehyde mit Eiweiß 666, 680.

Neuberg, C., Farbenreaktionen von Zucker 120, Osazone Reinigung 119, Drehungsvermögen 122, Methylphenylhydrazin als Reagens auf Ketosen 128, (W. Neimann) Thiosemikarbazide von Aldehyden und Ketonen 321, (F. Marx) Reduktion von Zucker mit metallischem Kalzium 116, Formose 144, Organpentose 123, (J. Wohlgemuth) Arabinosen 123, (P. Mayer) Verhalten stereoisomerer Mannosen und (J. Wohlgemuth) Arabinosen im Tierkörper 152, der Arabite 162, der Arabonsäuren 163, (Strauß) Lävulose in menschlichen Körpersäften 128, (J. Wohlgemuth) Bildung von Glykogen aus Arabinosen? 227, (H. Beitzke) Synthese von Disacchariden durch Antiferment 210, Abbau der Raffinose 211. — (W. Neimann) Reaktion und Nachweis gepaarter Glykuronsäuren 192, Bestimmung 193, (P. Mayer) Nachweis im Harn 194, (H. Wolff) Glykosamin, Glykosaminsäure, Chitose, Chitarsäure, Isozuckersäure 253, 254, (A. Orgler) Erythronsäure aus Glykosamin 256, (F. Heymann) Glykosamin aus Ovariomukoid 706, (A. Orgler) Chondrosin 708, Isozuckersäure aus Vitellin 698, (F. Blumenthal) Azeton und Isovaleraldehyd aus Leim 728, (F. Blumenthal) aus Eiweiß 321. — Synthese von Diaminosäuren 289, Diamine aus Diaminosäuren 290, Reduktion von Aminosäuren 263, 547, (A. Manasse) Isolierung der Aminosäuren 263, (E. Rosenberg) Naphtylisozyanatverbindungen der Aminosäuren 263, (M. Silbermann, P. Mayer) Isoserin 270, (A. Orgler, M. Silbermann, E. Ascher) Diaminopropionsäure 286, 288, Tetraoxyaminokapronsäure 271, (M. Silbermann) Oxyaminobernsteinsäure 271, (P. Fr. Richter) Aminosäuren im Blut bei akuter Leberatrophie 280, Fettsäuren aus Eiweiß 172, Methyläthylpropionsäure 36. — (P. Mayer) Zystin und Zystein 363, 364, (E. Ascher) Desaminozystin und Aminoäthansulfid 365, Oxydation von Zystin 367, (A. Loewy) Zystinurie 375, (Großer) Diäthylmethylsulfiniumbase im Harn 370. — (N. Popowsky) Tryptophan 445, 446, (Albu) Indol im Mageninhalt 457, Bestimmung der Phenole 389, Pyrrolreaktion 527, (Brahm) Inosinsäure 718, Phytin 504, Oxydase aus Melanom 439, 442, (Max Mosse) Fütterung von Jodalbumin 681, (L. Langstein) Allantoin 534, Kjeldahlbestimmung 13, Entstehung natürlich vorkommender Kohlenwasserstoffe 25.

Neumann, A., Ultramikroskopische Fettteilchen im Chylus 92.

— Albert, Thymusnukleinsäure 712, Orzinprobe 120, (J. Meinertz) Schwefelbestimmung mittelst Natriumsuperoxyd 354, Phosphorbestimmung 13, 15, s. auch A. Kossel.

— Neumann, W., Peptone 671.

Neumeister, R., Atmidalbumin 669.

Nicolaier, A., Fütterung von Adenin an Ratten 572.

Niemann, F., Flüchtige Schwefelverbindungen im Kot 369.

Nierenstein, M., Tannin 400.

Nolf, P., Karbaminsäure 336.

Noll, A., Protagon 600, Lävulinsäure aus Nukleinsäuren 313.

Noorden, C. v., Blutfarbstoff 623, Alkohol 180.

Obermayers, Reagens 452.

— F., Fütterung von Xanthoprotein 683.

Obermüller, K., Cholesterin 603.

Obolenski, Nabelstrang-Muzin 703.

Odenius, R., Nukleoproteid der Milchdrüse 711.
Oddi, R., Amyloid 709.
Ogden, H. V., Alkaptonurie 434.
Okerblom, J., 1-Methylxanthin aus Nebennieren 596.
Ollendorf, s. Ruff.
Oliver, G.-E. A. Schäfer, Nebennieren 440.
Omelianski, W., Zersetzung von Mannit und Dulzit durch Bacterium formicum 173, Zersetzung von Ameisensäure durch Spaltpilze 174.
Oordt, G. van, Cholesterin 601.
Oppenheimer, C., Fällung von Azeton mit Quecksilberoxyd 316.
— S., Ausscheidung von Alanin durch den Harn 278.
Orgler, A., Azeton aus Eiweiß durch Oxydation 321; s. auch C. Neuberg.
Orglmeister, G., Bestimmung des Arginins 293, Guanidin aus Arginin 293, 344.
Orndorff, W. R.-J. E. Teeple, Gallenfarbstoff 639.
Oerum, H. P. T., Indoxyl 452, Pseudomuzin 706.
Osborne, Thomas B. (G. F. Campbell), Vitellin 697, Ovomukoid 705, Basischer Charakter des Proteinmoleküls 663, (J. F. Harris) Löslichkeit von Globulin in Salzen 664, Drehungsvermögen von pflanzlichen Eiweißstoffen 665, Adamkiewicz-Reaktion 666, Tritikonukleinsäure 587, 713, 716, Pyrimidinbasen aus Nukleinsäuren 552, (S. Clapp) Hydrolyse von Eiweißstoffen 277, 296 bis 299, 308, 362, Exzelsin 660.
— W. A.-S. Zobel, Kohlehydrate des Muskels 237, Kasein 688.
Oshima, F., Ultramikroskopisches Fett im fötalen Blut 92.
Ost, Darstellung von Galaktose 126.
Ostwald, Ad., Thyreoglobulin 660, Spaltungsprodukte des Jodeiweiß 681, Eiweißkörper der Schilddrüse 682.
Otori, J., Hydrolyse von Ovariomukoid 706.
Otto, J. C., Hämoglobin 618, 619.
Overton, Bedeutung des Lezithins 105.

Paal, C., Glutin 724, 725, Einwirkung salpetriger Säure auf Glutinpepton 727, Metallverbindungen der Alkalialbuminate 668.
Paijkull, L., Schleimsubstanz der Galle 701.
Panormoff, A., Zucker des Muskels 236.
Panzer, Th., Hydrolyse von Ovariomukoid 706, Cholekamphersäure 614.
Parkus, Zerebroside 600.
Pascheles, W., Umwandlung der Zyanverbindungen im Tierkörper 360.
Paschkis, H., Phytosterine 607.
Pasqualis, G., Glyzerinphosphorsäure 108.
Pasteur, Geschmack stereoisomerer Asparagine 150, Stereoisomerie der Weinsäuren 151, Spaltpilzgärungen 172, 174, Alkohol im Stoffwechsel der Pflanzen 179.
Patten, A. J., Zystin 363.
Pauly, H., Histidin 531, Adrenalin 440.
Pautz-Vogel, Laktase der Darmschleimhaut 208.
Pavy, F. W., Kohlehydrat aus Eiweiß 668, (R. S. Siau) Muskelzucker 236.
Pellacani, P., Kampherol 518.
Penny, E., s. A. Koßler.
Penzoldt, F.-E. Fischer, Diazoreaktion 480.
Percy, Frankland F.-Frew, Spaltpilzgärungen 174.
Perdrix, L., Buttersäuregärung 172.
Perkins Reaktion 403.
Personne, Spaltpilzgärung der Schleimsäure 174.
Petit, A., Rohrzuckergehalt von grünen Blättern 205.
— L., Histochemisches Verhalten der Zellulose 242.
— P., Dextrine 215.
Petren, K., Harnsäure im Blut 581.
Petri, Diazoreaktion 480.
Pettenkofers Probe 611.
Pfannenstiel, J., Ovariomukoide 706.
Pfaundler, M., Pepsinverdauung 671.
Pfeffer, W., Resorption von Fett bei Pflanzen 94.
Pfeiffer, E., Zystinurie 361.
— Th. (Bloch-Rieke), Bestimmung der Hippursäure 424, (W. Eber) Herkunft der Hippursäure 457, (A. Einecke-W. Schneider) Einfluß des Asparagins auf Erzeugung der Milch 283, (K. Götze) Pentosen in Pflanzen und Tierkörper 247, 249.
— W., Harnsäurezerstörung durch die Nieren 573.
Pflüger, E., Schmelzpunkt der Fettsäuren 62, Fettbildung aus Eiweiß? 84, Fettresorption 91, (B. Schöndorff) Bestimmung von Harnstoff 328, Bestimmung von Zucker 115, Bestimmung des Glykogens 224, Muskelglykogen 234.
Piccard, Salizylursäure 398.
Pick, E. P. Prot- und Heteroalbumose 672; s. auch F. Hofmeister.
Pickard, M., Zucker des Blutes 218.
Pickering, J. W., Biuretreaktion 666.

Pictet, Aimé-A. Rotschy, Nikotin 544.
Pinoff, E., Pentosanreaktionen 119.
Pirias Probe 406.
Piutti, Asparagin 268.
Planta, A. v.-Reichenau, Bildung des Bienenwachses 54, Zucker der Nektarien 206.
Plaskuda, Indol 449.
Plato, Bürzeldrüse 55.
Plattners krist. Galle 615.
Plaut, M.-H. Reese, Verhalten der Aminosäuren im Tierkörper 278.
Plimmer, Aders R. H.-W. M. Bayliß, Spaltung von Kasein durch Trypsin 692, Bildung von Blausäure bei der Oxydation von Eiweiß 357.
Plosz, P. Reduktionsvermögen des Harns nach Darreichung von Glyzerin 162.
Poduschka, R., Allantoin 535.
Pohl, J., Ameisensäure im Tierkörper aus Methylalkohol 107, 180, aus Formaldehyd 180; Verhalten im Stoffwechsel von Zuckersäure, Glyzerinsäure, Tartronsäure, Oxalsäure 165, Erythrit 167, Glykol 163, Brenztraubensäure 313, Synthesenhemmung durch Diamine 197, 425, (G. Kander) fraktionierte Fällung der Eiweißkörper mit Ammonsulfat 658, Globulinbestimmung 667.
Politis, G., Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff 283.
Pollack, L., Schicksal der Rhodanate im Tierkörper 359, 361.
Popielski, L., Glykogenbildung im Muskel 235.
Porcher, Ch.-Ch. Hervieux, Skatol 450.
Porges, O.-E. Neubauer, Eigenschaften des Lezithins 105; s. auch K. Spiro.
Portier, s. Biéri, Inulin 240.
— P., Stoklasas Versuche 179.
Posternack, S., Phytin 504.
Poulsson, E., Harnstoffbildung bei Fröschen 332.
Pregl, F., Cholsäure 614, Kohlenoxydhämochromogen 630, Hülle der Selachiereier 721.
Preuße, C., Kresolschwefelsäuren des Pferdeharns 389, Brenzkatechin 390, Protokatechusäure 399, Verhalten des Vanillins im Tierkörper 414; s. auch E. Baumann.
Preyer, W., Blutfarbstoff 622, „Photomethämoglobin“ 627.
Pribram, H., Cholesterin 609, Cholesterinester 603.
Prior, E.-D. Wiegmann, Achroodextrin 215.
Pröscher, Diazoreaktion 480, Azetophenonazobilirubin 640.
Provan, Cathcart, Glykosamin 256.
Pruszynski, J., Verhalten der Amidosalizylsäuren im Organismus 341.
Pugliese, A., Diastase 215, Phenolausscheidung im Hunger 420.

Quincke, G., Fettresorption 91.

Radziejewski, Ablagerung von Rüböl im Fettgewebe 82, Bildung von Fett aus Seifen 92, Bedeutung des Lezithins 108, Leuchten von Lophin u. a. 531.
Rajewsky, A., Vorkommen von Alkohol im Organismus 180.
Ranke, Bildung von Zucker und Milchsäure im tätigen Muskel 236.
Reese, H., s. M. Plaut.
Reh, A., Polypeptidphosphorsäure 693, Phosphorbestimmung 15.
Reichert-Meißlsche Zahl 66.
Reichl, Reaktion auf Glyzerin 71.
Reinitzer, F., Zellwandlösendes Enzym der Gerste 243, Cholesterinester 603.
Reinke, J., Bildung von Formaldehyd bei der Assimilation der Kohlensäure 142, 143, (Rodewald) Purine 587, Cholesterin und Paracholesterin in Äthalium 606.
Reis, R., Mannose 125, 244, Ausscheidung von Aminosäuren 279.
Reye, W., Fibrinogen 658, 667.
Reynold-Gunnings Probe 316.
Rhorer, L. v., Säurebindungsvermögen der Eiweißstoffe 663.
Richards, A. N.-W. J. Gies, Elastin 722.
Richardson, Cl.-C. A. Crampton, Allantoin 540.
Richaud, A., Inulin 240.
Richet, Ch., Bildung von Harnstoff in der Leber nach dem Tode 336.
Richter, P. Fr., s. Neuberg.
Riesser, O., Arginin 292, Ornithin 286.
Ritsert, Ranzigwerden der Fette 60.
Ritter, E., Cholesterin und Sitosterin 607.
Ritthansen, H., Leuzinimid 266, Konvizin 557.
Rockwood, E. W., Harnsäureausscheidung 579.
Rohde, E., s. O. Neubauer.
Röhmann F. (M. Bial), Diastase und Maltase in Blut und Lymphe 215, (K. Hamburger) Diastase und Maltase in Blut und Sekreten 215, (Pugliese, A.) Einfluß der Erwärmung auf Diastase 215, (J. Nagano) Disaccharidspaltung durch Enzyme der Darmschleimhaut 206, 208, (J. Lappe) Laktase der Darmschleimhaut 208, (L. Borchardt)

Zuckerbildendes Ferment der Leber 230, Saccharifikation des Glykogens in der Lymphbahn 228, Einfluß des Ammoniaks u. a. auf Glykogenbildung 233, Verhalten des Asparagins im Stoffwechsel 279, Ätherschwefelsäuren bei Harngärung 389, Reduktion der Sulfate bei Harngärung 354, Purine und aromatische Substanzen im Harn bei akuter Leberatrophie 405, 580, Leuzinester, Leuzinsäure 266, (G. Mätzke) Eiweißresorption (Aminosäuren) im Darm 278, 456, (W. Lummert) Eigenschaften der aus Kohlehydraten gebildeten Fette 184, Oktadezylalkol in Bürzeldrüse 55, Übergang von Sesamöl in Fettgewebe 82, in Bürzeldrüse 83, Fett etc. im Kot von Hunden mit Gallenfistel 90, Bestimmung hochmolekularer Alkohole in Fetten 65, (E. Hepner) Cholesterin in roten Blutkörperchen, Darstellung der Cholesterinester aus Blutserum 601, 603, (P. Linser) Hauttalg 56, (J. Pfannenstiel) Ovariomukoide 706, (R. Weigert) „Lipolyse“ im Blut 106, (W. Markuse) Bildung von Milchsäure, Abnahme von Glykogen im Muskel bei Tätigkeit 235–237, (M. Werther) bei Totenstarre 236, Alizarin zur Prüfung der Reaktion des elektrischen Organs von Torpedo 499, (W. Spitzer) Bildung von Chinonimidfarbstoffen unter dem Einfluß von Oxydasen 491, (W. Spitzer) Oxydation von Purinen durch Oxydasen, Desamidierung durch Aminasen 571, (C. Courant) Reaktion des Kaseins und der Milch, Gerinnung des Kaseins durch Lab 690, (E. Laqueur - O. Sackur) Säureeigenschaften des Kaseins und Parakaseins 689, 690 (W. Laqueur) Parakasein 690, (E. Kobrak) Frauenkasein 696, (L. Hirschstein) Kaseinsilberverbindungen 689, Rhamnosan der Ulva lactuca 114, Verhalten des p-Jodoanisols im Tierkörper 417, 470.

Rokitansky, v., Flüchtige Fettsäuren im Harn 97.

Romburg, P. van, Zimtsäureester in Guttapercha 608, s. auch J. Ph. Staal.

Roos, E., Jodothyrin 682.

Rosenbaum, A., s. J. Arnheim.

Rosenfeld, F., Indol 449.

— G., Azeton 318, Verhalten stereoisomerer Zucker und Polyalkohole im Tierkörper 152, 161, Ablagerung von Nahrungsfett im Fettgewebe 82, Fett der Tiere des Meeres 88, (Orgler) Einfluß von Fetten und Kohlehydraten auf Harnsäureausscheidung 584.

Rosenfeld, M., Hämin 631, Spongin 729.

Rosenhain, F., Kynurensäure 461.

Rosenheim-Ch. Tebb, Protagon 599.

— F., Skatol 450.

Rosenqvist, E., Bildung von Zucker aus Fett bei Diabetes mellitus 186.

Rosenstein, A., s. J. Munk.

Rosin, H., Lävulosurie 128.

Rossi, G., Einfluß der Galle auf Fettresorption 91.

Rost, E., Kaffein 590, Verhalten von Kaffein und Theobromin im Tierkörper 597, Gerbsäure 401.

Rothenfusser, S., s. A. Hilger.

Rothera, C. H., Stickstoffbindung im Eiweiß 299.

Rotschy, s. Pictet und M. Nencki.

Rovighi, A., Ätherschwefelsäure des Harns 457.

Rubner, M., Merkaptan 369, Zersetzung der Fette durch Bakterien 97.

Rüdel, G., Harnsäure 562.

Ruff, Otto, Oxydation der Aldonsäuren mit Wassersuperoxyd und essigsaurem Eisen 163, Zerlegung der Hydrazone durch Formaldehyd 118.

Rumpf, Th.-G. Kleine, Ammoniakausscheidung 333, Kresol 388.

Ruppel, W. G., Protagon 599, Fett der Frauenmilch 75.

Sachs, F., Pentosenreaktion 119.

Sack, J., Wachs aus Bananenblättern 51, aus Ficus cerifera 52.

Sadikoff, Wl. S., Kollagen und Glutin 723, 724.

Saiki, T., Verdaulichkeit aus Meeresalgen gewonnener Polysaccharide 248.

Salaskin, S. (Kath. Kowalewski) Harnsäurebildung in der Leber bei Durchblutungsversuchen 583, Glykokoll nach intravenöser Einführung 279, Verhalten von Phenylharnstoff und Oxanilsäure im Tierkörper 469, (J. Zaleski) Harnstoffbestimmung 328, 334, Leberexstirpation 334, (J. Zaleski und Horodynski) Ammoniakgehalt von Blut und Geweben 332.

Salberg, J., l-Milchsäure 169.

Salkowski, E. (J. Munk, A. Auerbach) Ammoniak- bezw. Alkalientziehung beim lebenden Tiere 330, Bildung von Harnstoff aus Ammoniaksalzen 332, (J. Munk) Beziehung der Reaktion des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen 333. — Fettwachs 97, Veränderungen von Fett durch Schimmelpilze und Bakterien 96,

Hautfett 56, Cholesterin 602, 603, Verhalten des Lezithins bei Autolyse 106. — Pentosenreaktionen 119, Pankreaspentose 123, Pentosurie 123, Verhalten der Pentosen im Tierkörper 153, Milchsäuregärung der Pentosen 200, (C. Neuberg) Verwandlung von d-Glykuronsäure in l-Xylose durch die Fäulnis 200, Verhalten der Glykonsäure im Stoffwechsel 163, Glykogen 220, Bildung aus Pentosen 227, Hefeglykogen 238, Hefezellulose 244, Araban und Xylan 244. — Synoviamuzin 703, (M. Hahn) Verdauungsprodukte des Kaseins 692, 693, Eiweißreaktionen 666, Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Eiweiß 669. — Indol und Skatol 448, 449, (H. Salkowski) Fäulnisbasen 289, Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure 402, Oxyphenylessigsäure 404, Skatolkarbonsäure 448, d-Amino-n-valeriansäure 265, Indoxyl im Harn 452, Hippursäure 423, 457, Phenacetursäure 424. — Verhalten der Benzolsulfosäure im Tierkörper 412, 417, der Phenolätherschwefelsäure 420, (C. Neuberg) Phenolglykuronsäure aus Harn 419. — Aminosäuren bei Autolyse 280, Verhalten von Asparaginsäure im Tierkörper 279, von Azetamid und Benzamid 265, von Aminbasen und Amidobenzoesäuren 341, von Taurin 372, von Isäthionsäure 373, Entwickelung von Schwefelwasserstoff im Harn und Verhalten des Schwefels im Tierkörper 354, Nachweis von Azeton im Harn 315, Urobilin 642, Kohlenoxydhämoglobin 625, (Ken Taniguti) Bestimmung des Kreatinins 347. — Spaltung der Nukleoproteide bei Autolyse 570. Harnsäure: Darstellung 563, Bestimmung 577, Verhalten im Tierkörper 573, (Cech) Bildung bei Vögeln 583, Bestimmung der Purinbasen 577, Purine bei Leukämie 581, Allantoin 534, 536.

Salomon, G., Paraxanthin 591, Heteroxanthin 592, (C. Neuberg) Heteroxanthin aus Hundeharn bei Fleischfütterung 596, Purine bei Leukämie 581, Purine aus Pflanzen 587, Fermentative Nukleinspaltung in Geweben 570, Glykogen in Eiter 228; s. auch M. Krüger.

— W., Ammoniak und Harnstoffbildung 333.

Satta, G., Azetonbildung im Tierkörper 319.

Savarè, Nukleoproteid der Plazenta 709.

Saxl, P., Muskeleiweiß und Totenstarre 675.

Schäfer, E. A., s. Oliver.

Schaffer, F., Ausscheidung von Phenolen 416.

Schalfejew, M., Hämatin 631.

Schardinger, F., l-Milchsäure 169.

Schattenfroh-Graßberger, l-Milchsäure 169.

Scheibler, C.-H. Mittelmeier, Stärke 216, Isomaltose 207.

Scheermesser, W., Pepsinglutinpepton 725, 726.

Scherer, Inosit 503, 504.

— J., Glutin 724.

Scheube, B., Harnsäureausscheidung bei Pneumonie 580.

Schiff, H., Xylidin als Reagens auf Pentosen 121, Desaminoalbumin 678.

Schiffer, J., Methylamin und Methylharnstoff im Harn 341, 350, Schicksal des Sarkosins im menschlichen Organismus 341.

Schilling, v., Urate 562.

Schittenhelm, A., Fermente des Nukleinstoffwechsels 570, (J. Schmid) Purinoaminasen und Oxydasen 571, Harnsäurezerstörung in Geweben 573, (E. Bendix) Purinbasen des Harns 577, 578, (F. Schröter) Hefenukleinsäure 587; s. auch M. Krüger und E. Abderhalden.

Schloß, E., Glyoxylsäure 538.

Schmelz, Muskelglykogen 236.

Schmid, J., s. M. Krüger und A. Schittenhelm.

Schmidt, C., Tunizin 259, Verhalten von Emulsin im Tierkörper 190.

— A., Indol 449, Verhalten von Chinolinderivaten im Tierkörper 460.

Schmidt-Nielsen Sigval, Kasein 688, 691, Autolyse von Fischfleisch 96, 107.

— R. H., s. W. Pfeffer.

Schmiedeberg, O., Bildung von Harnstoff aus Ammoniak und primären Aminbasen 332, 341, Oxydation und Synthesen im Tierkörpor 412, Verhalten des Benzols im Tierkörper 408, Phenolbestimmung 388, Brenzkatechin 390, Bildung der Ätherschwefelsäuren 418, (G. Bunge) Hippursäure 424, 425, Histozym 426, Nukleinsäuren 570, 712, Nukleotinphosphorsäure 715, Chondromukoid 708, Alkalialbuminat 668, Melanoidinsäuren 669, (H. Meyer) Kampherglykuronsäure 195, 518, (Schultzen) Kynurin 459.

Schneider, W. v., Pollenwachs 54.

Schöndorff, B., Harnstoff in Blut und Organen 334; s. auch E. Pflüger.

Schönlein, K., Asparaginsäure im Speicheldrüsensekret von Tritum nodosum.
Schotten, C., Flüchtige Fettsäuren im Harn 98, Verhalten von Phenylalanin im Tierkörper 429, von Tyrosin und aromatischen Oxysäuren 431, Oxydation von Piperidin 265, 545, Cholsäure 610 ff., Fellinsäure 611, Schotten-Baumanns Reaktion 397.
Schreiber, K., Zersetzung von Fett durch Bakterien 97, (Waldvogel) Harnsäureausscheidung 579.
Schreiners, Ph., Basis 549.
Schröder, W. v., Harnstoffbildung 336, (R. Gottlieb) Harnstoffbestimmung 328, Harnsäurebildung bei Vögeln 583.
Schrötter. H., Albumosen 672.
Schultzen, O. (M. Nencki), Verhalten von Aminosäuren im Tierkörper 278, von Azetamid 261, (B. Naunyn) von aromatischen Kohlenwasserstoffen 410, von Glyzerin beim Diabetiker 162, (L. Rieß) Oxymandelsäure im Harn bei Leberatrophie 404.
Schulz, J. A. B., Hippursäure 458.
— Fr. N., Globin 629, 654, Hämoglobin 618, Kristallisation von Eiweißstoffen 658, (Fr. Ditthorn) Mukoid aus Froschlaich (Aminozucker) 707, Oxyprotein 683.
Schulze, E. (A. Likiernik, E. Steiger), Lezithin aus Pflanzensamen 100, 105, 106, (S. Frankfurt) Cholin in Weizenkeimlingen 106, Rohrzucker in Pflanzen 204, Raffinose in Weizenkeimlingen 211, (A. v. Planta) Stachyose 211, (E. Steiger, W. Maxwell, C. A. Brown, N. Castoro) Pflanzliche Zellmembranen 244, Lupeose 245, (E. Steiger) Arginin 291, (E. Winterstein) Spaltung von Arginin 292, Synthese 293, Nachweis in Keimlingen u. a. 301, 302, Aufsuchung der Aminosäuren in Pflanzenextrakten 272, Bildung bei der Keimung 282, Aminovaleriansäure 265, (A. Likiernik) Leuzin 266, (E. Winterstein) Isoleuzin 267, (E. Boßhard) Glutamin 268, (E. Winterstein) Phenylalanin und Tyrosin 403, (N. Castoro) Tyrosin 405, Ornithin 286, Polypeptide in keimenden Pflanzen 308, Vizin 557, (E. Winterstein) Phytin 504, Guanidin 344, (E. Boßhard) Allantoin 540, (J. Barbieri, E. Boßhard) Purine 587, (A. Likiernik) Lupeol 608, (Barbieri) Cholesterin in Keimlingen 608, (E. Winterstein) Cholesterinveränderung durch Licht 602. — Isocholesterin 606.
Schumm, O., Autolyse 280.
Schumoff-Simanowsky und N. Sieber, Spaltung von Lezithin durch Pankreassaft 109.
Schunck, E. (L. Marchlewski), Phylloporphyrin 649, Phyllozyanin und Phylloxanthin aus Fäzes 650.
Schütz, J., s. O. v. Fürth.
Schützenberger, Zersetzung von Traubenzucker durch Baryt 169, Spaltpilzgärung der Schleimsäure 174.
Schwantke, A., Oxyhämoglobin 619.
Schwarz, H., Elastin 722, 723, Hydrolyse 277.
— L., Bildung von Harnstoff im Leberbrei 336, aus Oxaminsäure im Tierkörper? 339, Verhalten der aliphatischen Ketone im Tierkörper 196, Bildung der β-Oxybuttersäure beim Diabetiker 317, 318, Verbindung von Eiweiß mit Aldehyden 679, Kupferalbuminsäure 664.
Sczelkow, Kreatingehalt der Muskeln 348, Blutfarbstoff 623.
Sebelien, J., Laktalbumin 660, Verdauungsprodukte des Kaseins 692.
Seegen, J., Postmortale Zuckerbildung in der Leber 229, 231, 232, Glykogenverbrauch im Muskel 235, Bildung von Kohlehydraten aus Fett 186, Invertzucker im Harn nach Aufnahme von Rohrzucker 206.
Seemann, J., Ovomukoid 705, Bildung von Kreatinin bei der Autolyse von Pferdefleisch 352, Oxydation von Leim mit Permanganat 728.
Selitrenny, Phenyl-essigsäure und -propionsäure bei der Fäulnis 402.
Semmler, Sulfide in Knoblauchöl etc. 379.
Seo, Y., Verbindung von Harnsäure mit Nukleinsäure 714.
Shibata, K., Amidase bei Schimmelpilzen 281.
Shiga, K., Hefefermente 300.
Sieber, N.-M. Schoubenko, Bildung von Methylmerkaptan aus Eiweiß bei Kalischmelze 369; s. auch M. Nencki und Schoumoff-Simanowsky.
Siebert, C., Reduzierende Stoffe im Harn nach Benzaldehyd- und Benzoesäuredarreichung 414, 425.
Siegert, E., Verhalten des Lezithins bei der Autolyse 106.
Siegfried, M., Spaltung von Oxyprotsulfonsäure 685, Phosphorfleischsäure 701, Kyrine 308, Glutokyrin 725, Bindung von Kohlensäure durch amphotere Aminokörper 262.
Signund, Lipase 94.
Simanowsky, N.-C. Schoumoff, Einfluß des Alkohols und Morphins auf physiologische Oxydation 410.

Sjöqvist, J., Bindung von Säuren durch Eiweiß 663.
Skraup, Zd. H. (J. König), Zellose 243, Hydrolyse des Kaseins 288, 692, Oxyaminosäuren 271, Einwirkung salpetriger Säure auf Albumin 679, auf Kasein 694, auf Leim 727, (R. Witt) Bromlauge auf Kasein 694.
Slowtzoff, Resorption von Lezithin 109.
Smale, Fr. J., Harnsäure 562.
Smith, R. H., s. B. Tollens.
— W. J., Verhalten schwefelhaltiger Substanzen im Stoffwechsel 373.
Soave, M., Inosit 507, Blausäurebildende Glykoside in Pflanzen 359.
Sobernheim, G., Hämatoporphyrinurie 644.
Sobieranski, W. v., Verhalten von Paraffin im Tierkörper 26.
Solomin, P., Kynurensäure 461.
Sörensen, S. P. L., α-δ-Diaminovaleriansäure, α-Amino-δ-oxyvaleriansäure 286.
Soetbeer, F.-J. Ibrahim, Verhalten der Harnsäure im Tierkörper 573.
Souza, D. H. de, Rhodan 359.
Soxhlet, F., Bestimmung von Zucker 115.
Spenzer, John G., Kohlehydrat aus Eiweiß 668.
Spiegel, L., Einwirkung von Formaldehyd auf Albumosen etc. 680.
Spilker, s. Krämer, G.
Spiro, K., Nachweis und Vorkommen von Glykokoll 265, Phenyäthylamin 428, Pyrazindikarbonsäure 547, (W. Pemsel) Basen- und Säurekapazität von Blut und Eiweißstoffen 663, (O. Porges) Serumglobuline 657.
Spitzer, W., Purinoxydasen und Purinoaminasen 571, s. auch F. Röhmann.
Staal, J. Ph.-v. Romburgh, Skatolreaktion 450.
Städeler, Gallenfarbstoff 639, s. auch Fr. Th. Frerichs.
Stadelmann, E., Verhalten der Chinasäure im Tierkörper 458, 508, Cholesterin 609, Bildung von Ammoniak bei der Pankreasverdauung 330.
Stadthagen, M., Purinbasen aus Milz 569, Purin in Harn und Organen bei Leukämie 581, Fütterung von Guanin 572, (L. Brieger) Zystinurie 375, Zystin in normalem Harn? 371, Rhodan 356.
Starke, J., Umwandlung von Albumin im Globulin 667.
— K. V., Albumin 660, 663.
Stassano, H.-F. Billon, Lezithin 109.
Steensma, F. A., Reaktionen mit aromatischen Aldehyden und Nitrit 449.
Stein, v., Oxyhämoglobin 620.
Steinitz, F., Einfluß des Fettes auf die Ammoniakausscheidung bei Säuglingen 331.
Steudel, H., Thymusnukleinsäure: Spaltung 715, Oxydation 716, Kohlehydratgruppe 717, Purine und Pyrimidine 569, Guanylsäure 717, Trennung und Bestimmung der Purinbasen 569, Guanin 566, Zytosin 551, Verhalten von Pyrimidinbasen im Tierkörper 552, 587, Glykosamin 253, Pikrolonate 292, basische Spaltungsprodukte des Glutins 726, Hydrolyse des Kaseins 692.
Stier, E., Alkaptonurie 434.
Stöckly, F., Fäulnisprodukte des Gehirns 402.
Stockmann, R., Gerbsäure 401.
Stoklasa, Alkoholische Gärung im Tierorganismus und die Isolierung gärungserregender Enzyme aus Tiergeweben 179, Lezithin in Pflanzen 105, 109.
Stolte, K., Einführung von Aminosäuren in die Blutbahn 279, Fruktosazin, Pyridindikarbonsäure 547.
Stolz, Adrenalin 441.
Straßmann, F., Nährwert und Ausscheidung des Alkohols 180.
Straub, W., Hamamelitannin 401.
Strauß, Assimilation der Zuckerarten 152.
Strecker, A., Glykocholsäure 615, Darstellung von Harnsäure 563, Guanin 566, Hypoxanthin aus Fleischextrakt 560, Lezithin 101.
Struve, H., Florence Reaktion 102.
Stürke, H., Karnaubawachs 51.
Sullivan, C. O., Saccharifikation der Stärke 215.
Sundwick, Ernst Edw., Psyllawachs 53, Wachs der Hummeln 54, Glykuronsäurepaarungen 196, 198, Chitin 251, Allantoin 535.
Susuki, M., Bildung von Arginin in Koniferen 302.
Suter, F., Zystin und Zystein 363, 364.
Suto Kenzo s. Kumagawa.
Swain, R. E., Allantoin, Oxalsäure 536, 537.

Tacke, P., Ausscheidung von Methan durch die Lungen 178.
Tafel, J., Reduktion von Harnsäure 574, α-β-Diaminopropionsäure aus Tetrahydroharnsäure 287.
Takamine, Jokichi, Adrenalin 440.
Tammann, G., Schwefel in keimenden Erbsen 377.
Tanret, Stachyose (Mannotetrose) 211, (Villiers) Inosit 504.

Tappeiner, Fäulnis im Darm 457.
Tauber, S., Wirkung der schwefelsauren und der schwefligsauren Salze sowie anderer Schwefelverbindung bei Phenolvergiftung 418, Taurin 367.
Taylor, Bildung von Fett aus Fettsäuren durch Lipase 92.
Tebb, Chr., Verhalten des Glykogens zu Säuren und Alkalien, Fällbarkeit durch Alkohol 221, Cholesterin im Gehirn 601, s. auch Rosenheim.
Teeple, J. E., s. Orndorff.
Teichmanns Häminprobe 630.
Tengström, St., Taurocholsäure 616.
Thesen, Eitzen J., Indoxylschwefelsäure 451, Verhalten von Phenylglyzin und Phenylglyzinkarbonsäure im Tierkörper 455, 469.
Thierfelder, H. (J. v. Mering), Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus 195, Glykuronsäure 192, ihre Zersetzung durch Spaltpilze 200, (E. Wörner) Protagon 599, (F. Kitagawa) Zerebron 600, Sphingosin 601, Galaktose aus Zerebrin 126.
Thompson, H., Arginin 301.
Thudichum, Verbindung des Lezithins mit Basen 101.
Tichomiroff, A., Eihülle von Bombyx mori 721, Purine des Insekteneis 581.
— M., Fällung von Toxalbumin durch Nukleinsäure 714.
Tiemann, F., Glykosamin 252, Isozuckersäure 254, (Friedländer) Phenylaminoessigsäure 428, siehe auch E. Fischer.
Tollens, B., Phlorogluzinprobe 119, Orzinprobe 120, (Krüger) Pentosanbestimmung 121, Verhalten der Pentosen im Tierkörper 153, (J.A. Widtsoe) Methylpentosen 124, (W. Mayer, W. B. Ellet) Bestimmung der Methylpentosen 124, (A. Müller) Fukose 114, (W. Meyer) deren Konfiguration 140, Bestimmung der Glykuronsäure 193, (J. Sack) Lupeol 608, (A. D. Maurenbrecher) Teeblätter 245, (R. W. Tromp de Haas) Pektinstoffe 246, (J. A. Widtsoe) Tragantgummi 246, (A. Müther) Hydrolyse von Fukus, Laminaria etc. 246, Galaktose 126, (E. Parcus) deren Drehungsvermögen 126, Gärungsvermögen 127, 149, (R. H. Smith) Sorbose 128, Lävulinsäure 313, (Sohst) Zuckersäure 132, (R. Gans) Schleimsäure 133.
Tresh, J. C., Erkennung und Bestimmung kleiner Mengen von Alkohol, Ausscheidung im Harn 190.
Treub, M., Rolle der Blausäure in grünen Pflanzen 358.
Trèves, Z.-G. Salomone, Diazoalbumin 678.
Trommers Probe 115.
Tswett, M., Chlorophyll 646.

Udránsky, L. v., s. E. Baumann.
Uhlik, M., Oxyhämoglobin 620.
Ulpiani, C., Drehungsvermögen des Lezithins 101.
Umber, F., Lävulosurie 128, Harnsäure 580, Nukleoproteid des Pankreas 709, s. auch F. Hofmeister.
Underhill, Frank P., Indoxylausscheidung bei Leimfütterung 461.
Ury, Indol 449.

Vahlen, E., Drehungsvermögen der Gallensäuren 611.
Vaubel, W., Millons Reagens 666; s. auch F. Blum.
Veillon, E., Hämometer 622.
Velden, R. v. d., Ätherschwefelsäuren 456, 458.
Ville, J., Verhalten der Sulfanilsäure im Tierkörper 466.
Vines, S. H., Arginin 302.
Vintschgau, M. v.-J. Dietl, Verhalten des Glykogens zu Alkalien 221.
Vogelius, Verhalten der Phenole im Tierkörper 416.
Vohl, H., Inosit 504.
Voit, C., Fettbildung aus Eiweiß 84, Glykogenbildung aus den verschiedenen Zuckerarten 225, Verhalten von Kreatin etc. im Tierkörper 345.
— E., Glykogenbildung aus Kohlehydraten 225.
— F., Verhalten der Disaccharide im Tierkörper bei subkutaner Einspritzung 152, 206, Azetonurie im Hunger 319.
Vondrazek, R. s. Votocek, E.
Vorländer, D. (K. Hobohm), Azetondibenzal 315, (B. Drescher) Indoxylschwefelsäure 451.
Votocek, E., Methylpentosen 124, (R. Vondrazek) Rhodeose 114, Trennung der Zucker als Hydrazone 117.

Waage, P., Leuzinsäure 266.
Wahlgren, V., Glykocholeinsäure 615.
Waldvogel, „Fettige Degeneration“ 105.
Walter, Fr., Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus 330.
— G., Ichthuline 699.
Walther, P. v., Resorption von Fettsäuren 92.
Wang, Eyvin, Indoxyl 450, 452.
Weender-Verfahren 247.

Wehmer, C., Oxalsäure aus Traubenzucker durch Schimmelpilze 173, Zitronensäuregärung 177.
Weidels Reaktion 556.
Weigert, R., Abnahme des Lezithins im Blut bei Autolyse? 106.
Weinland, E., Glykogenbildung nach Galaktosefütterung 226, Glykogengehalt von Würmern 219, Bildung von Valeriansäure im Stoffwechsel von Askariden 178, Stoffwechsel von Kalliphora 178.
Weintraud, W., Purine des Kots 580, Harnsäurebildung aus Nukleinsäure der Nahrung 580, Lävulinsäure und Azetonurie 313, Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure bei Diabetes 318.
Weiser, St.-A. Zaitschek, Stärkebestimmung, Verdaulichkeit d. Pentosane 248.
Weiske, H., Verdaulichkeit von Pentosanen 249, Bedeutung des Asparagins für die Ernährung 283, (Wildt) Fettbildung aus Kohlehydraten 81.
Weiß, F., Lachsprotamin (Hexonbasen) 295, Bildung 654.
— J., Bildung von Kohlehydraten aus Fett 186.
— O. (Isaac Harris), Adrenalin 443.
— S., Bildung von Glykogen aus Glyzerin 227.
Werigo, B., „Aschefreies“ Albumin 664.
Werther, M., Milchsäurebildung im Muskel 236.
Wetzel, G, Konchiolin 730, Seidenleim und Fibroin 731, Eihülle von Tropidonotus 721.
Weydemann, H., Tierisches Gummi 705.
Weyl, Th., Fäulnis von Tyrosin 428, Seidenfibroin 731, Kreatininreaktion 348.
Wheeler, H. L. (T. B. Johnson), Synthese von Pyrimidinen, Zytosin 553, 550.
Wichmann, A., Eiweißkristalle 659.
Wiechowski, W., Allantoin 534, 535, 573, Bestimmung der Benzoesäure im Harn 397, Hippursäure 423.
Wiegmann, D., s. E. Prior.
Wiener, H., Synthese der Harnsäure bei Vögeln und Säugetieren 584, Purinoxydasen 571, Zerstörung der Harnsäure in Gewebsextrakten 573, Verhalten von Alloxan im Tierkörper, Bildung von Oxalsäure 574, 576, Parabansäure 537, Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt 279, aus Harnsäure 575.
Willanen, K., Entstehung von Rhodan im Tierkörper 360.
Willdenow, Cl., Lysursäure 287.
Willstätter, R., Chlorophyll 647, (K. Lüdecke) Glyzerinphosphorsäure 102, (E. W. Mayer) Cholestanol 604.
Wiman, A., Legumin 700.
Windaus, A., Cholesterin 604, (A. Hauth) Phytosterin, Stigmasterin 608, (F. Knoop) Methylglyoxalin aus Traubenzucker und Ammoniak 530.
Wingler, F., Hippursäurebildung 426.
Winterberg, H. u. E. Münzer, Harnstoffbildende Funktion der Leber 330.
Winternitz, H., Resorption jodierter Fette 81.
Winterstein, E. (J. Thöny), Arginin 301, Lysin 287, Tunizin 250, Pilzzellulose 257, Chagualgummi 246, Holzgummi 244, (O. Hiestand) Lezithin in Pflanzen 105; s. auch E. Schulze.
Wohl, A. (C. Neuberg), Glyzerinaldehyd 144, Abbau der Zucker 181, Inversion und Reversion von Rohrzucker 204, Hypothese über die Bildung von Milchsäure aus Traubenzucker 170.
Wöhler-Fr. Th. Frerichs, Allantoin 536.
Wohlgemuth, J., Nukleoproteid der Leber 570, 711, seine Spaltungsprodukte l-Xylose 123 und Oxyaminosäuren 288. Verhalten der inaktiven Aminosäuren im Tierkörper 279, Gepaarte Glykuronsäuren 420, Zystinurie 361, Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte 369, 371, s. auch C. Neuberg.
Wörner, E., Harnsäurebestimmung 577, Kreatin 347 ff.
Wroblewski, A., Kasein aus Frauenmilch 696.
Wulff, C., Adenin 564, Guanin 566.

Young, R. A., Fällung von Glykogen durch Salze 220.

Zander, E., Verhalten des Glykogens zu Jod 220, Jodreaktion des Chitins 252, der Zellulose 242.
Zeigen, F., Bestimmung der Salizylsäure 398.
Zeynek, R. v., Hämochromogen 629, Methämoglobin 626, Zyanhämoglobin 627.
Zickgraf, G., Oxydation von Leim mit Permanganat 728.
Ziemke, E., s. Franz Müller.
Zincke, Fett des Knochenmarks 74.
Zobel, S., s. W. A. Osborne.
Zoja, L., Elastin 722, Fäulnis von Elastin 723; s. auch Bondzynski.
Zülzer, G., Lezithin 100.
Zunz, E., Pepsinverdauung 671, Fraktionierung der Albumosen durch Zinksulfat 672.

Sachverzeichnis.

Achroodextrin 214.
Adenin 564, Verhalten im Tierkörper 572, Bildung bei der Spaltung von Nukleinsäuren 569, 715.
Adrenalin 440.
Alanin 265.
Albamin 668.
Albumine 656 ff.
Albuminoide 719.
Albumosen 673, 674.
Albumosenreaktionen 670.
Aldehyde, Reduktion im Tierkörper und Paarung mit Glykuronsäure 196.
Aldehyd-Eiweiß 679, 680.
Alizarin 498.
Alizyklische Verbindungen 501.
Alkachlorophyll 647.
Alkalialbuminate 668.
Akrolein 39, -probe 60.
Akrylsäure 39.
Aldehyd 33, 34.
Aldolkondensation 144.
Alkalialbumosen 668.
Alkaliblau 485.
Alkaptonurie 433.
Alkohole, einwertige, Synthese 26, Eigenschaften 27, Nachweis 47; mehrwertige 30. Paarung mit Glykuronsäure 195.
Alkylsulfide 369.
Allantoin 534, Bildung aus Harnsäure durch Oxydase, aus Purinen im Stoffwechsel 573.
Alloxan 555, Verhalten im Tierkörper 574.
Alloxantin 556.
Allylalkohol 39.
Allyljodid 39.
Allylpropyldisulfid 379.
Allylsulfid 379.
Amarin 530.
Ameisensäure 36, aus Oxalsäure 131, im Harn 97, Zersetzung durch Spaltpilze 174, Bildung aus Methylalkohol im Stoffwechsel 180.
Amidasen 260.
Aminasen 280, 571.
Aminbasen, aliphatische 103.
Aminoaldehyde 263.
Aminoazoverbindungen 476, 478.
Aminobenzoesäure 463, 464.
Aminodiphenyl, Verhalten im Tierkörper 470.
α-Amino-n-Kapronsäure 266, aus Glykosaminsäure 253.
Aminohippursäure 464.
α-Aminoisovaleriansäure 265.
Aminooxypurine 566.
α-Amino-δ-oxyvaleriansäure 528.
Aminopurine 564.
Aminosäuren 261 ff.
δ-Aminovaleriansäure 265, 288.
Ammoniak, Bildung bei der Hydrolyse von Proteinen 296, im Stoffwechsel, Ausscheidung durch den Harn 330 ff.
Amygdalin 187, 358.
Amylamin, Verhalten im Tierkörper 341.
Amylnitril 47.
Amylodextrin 214.
Amyloid 709.
Anethol, Verhalten im Tierkörper 421.
Angelikasäure 40.
Anilide 465.
Anilin 466.
Anilinblau 485.
Anissäure, Verhalten im Tierkörper 422.
Anthrachinonfarbstoffe 497.
Antiemulsin 210.
Antipyrin 529.
Apfelsäure, Bildung in Pflanzen 541, Zersetzung durch Spaltspilze 174.
Arabinose 122, 124, Assimilation 152.
Arabite, Verhalten im Stoffwechsel 162.
Arabonsäuren, Verhalten im Stoffwechsel 163.
Arachisöl 76.
Arginase 300, 301.
Arginin 291 ff., Bildung bei der Autolyse, in keimenden Pflanzen 301, in Koniferen 302.

Asbestfilter 115.
Asche, Bestimmung 15.
Asparagin 268.
Asparaginsäure 267.
Assimilation der Kohlensäure in der Pflanze 142.
Assimilationsgrenze der Zuckerarten 152, 153.
Äthan 22.
Ätherschwefelsäuren des Harns 389.
Äthylalkohol, Bildung bei alkohol. Gärung 147, im Stoffwechsel 178, Nährwert und Ausscheidung 180.
Äthylamin, Verhalten im Tierkörper 341, im Harn nach Kreatinfütterung 350.
Äthylbenzol, Verhalten im Tierkörper 410.
Äthylenbromid 30.
Äthylendiamin 291, Verhalten im Tierkörper 301.
Äthylendiäthylsulfon, Verhalten im Tierkörper 373.
Äthylendisulfosäure, Verhalten im Tierkörper 373.
Äthylidendiäthylsulfon, Verhalten im Tierkörper 373.
Äthylformamid, Verhalten im Tierkörper 339.
Äthylharnstoff, im Harn nach Fütterung von Äthylamin 341.
Äthyloxaminsäure 339.
Atmidalbumin u. -albumosen 669.
Avivitellinsäure 697.
Aurantia 474.
Aurin 486.
Azetaldehyd 34.
Azetale 188.
Azetaminobenzoesäure 413.
Azetanilid, Verhalten im Tierkörper 468.
Azetessigester 314, Verhalten im Tierkörper 196.
Azetessigsäure 312.
Azethämin 632.
Azeton 315, Bildung aus Eiweißspaltungsprodukten 321, aus Leim 728.
Azetonitril, Verhalten im Organismus 359.
Azetophenonazobilirubin 640.
Azetoxim, Verhalten im Tierkörper 318.
Azettolnidid, Verhalten im Tierkörper 468.
Azetylazeton, Verhalten im Tierkörper 196.
Azetylchlorid 49.
Azetylglykosamin 256.
Azetylmethylkarbinol, Entstehung bei der Milchsäuregärung 176.
Azetylzahl 66.
Azidalbumin 663, 669.
Azofarbstoffe 475.
Azoverbindungen 475.
Barbitursäure 554.
Baumwollensamenöl 78.
Benzaldehyd 393, Verhalten im Tierkörper 413, 426.
Benzalverbindungen der Polyalkohole 125.
Benzidin 477, Verhalten im Tierkörper 470
Benzoesäure 397, aus aromat. Kohlenwasserstoffen im Tierkörper 410, Paarung mit Glykokoll im Stoffwechsel 422 ff., Bestimmung im Harn 424.
Benzol 382, Verhalten im Tierkörper 408, Oxydation 409.
Benzolsulfosäure 386, Verhalten im Tierkörper 412.
Benzonitril, Verhalten im Tierkörper 359, 412.
Benzoylchlorid 397.
Benzylalkohol 393, Oxydation durch Gewebsextrakte 412.
Benzylamin, Verhalten im Tierkörper 341, Spaltung durch Histozym 426.
Benzylidendiazetamid, Verhalten im Tierkörper 414.
Benzylidendiformamid, Verhalten im Tierkörper 414.
Benzylidendiureid, Verhalten im Tierkörper 414.
Betain 106.
Biebricher Scharlach 479.
Bienenwachs 53.
Biliansäure 613.
Bilirubin 639, Oxydation zu Hämatinsäure 644.
Bismarckbraun 478.
Biuretreaktion 326, 666.
Blausäure, Bildung bei der Oxydation von Eiweiß, Nachweis und Bestimmung 357, Bildung in Pflanzen 358, im Stoffwechsel der Tiere 329, 359, Verhalten im Tierkörper 359, 360.
Borneol 516, Verhalten im Tierkörper 517.
Bornesit 505.
Brechweinstein 132.
Brenzkatechin 390, 408, Verhalten im Tierkörper 416, im Harn nach Darreichung von Phenol 420.
Brenzschleimsäure, im Tierkörper aus Furfurol 415.
Brenztraubensäure 313.
Brom, Vorkommen 4, in Kornein 729.
Brombenzoesäuren 411, Paarung mit Glykokoll 422.
Brombenzol, Oxydation im Tierkörper 411, Paarung mit Zystein 370.
Bromdimethylanilin, Verhalten im Tierkörper 467.
Bromeiweiß 680.

Bürzeldrüsensekret 54.
Butan 23.
Butter 75.
Buttersäure im Harn 97.
Buttersäuregärung 172.
Butylbenzol, Verhalten im Tierkörper 409.
Butyronitril, Verhalten im Tierkörper 359.

C . . . . siehe K . . . . bez. Z.
Chinasäure 508.
Chinolin, Verhalten im Tierkörper 462.
Chinon 391.
Chinonimidfarbstoffe 488.
Chitarsäure 254.
Chitin 250, 256.
Chitonsäure 254.
Chitosan 252.
Chitose 254.
Chloral, Paarung mit Glykuronsäure 195.
Chlorbenzoesäure aus Chlortoluol im Tierkörper 411, Paarung mit Glykokoll 422.
Chlorbenzol, Verhalten im Tierkörper 370, 411.
Chloreiweiß 680.
Chlorophyll 645 ff.
Chlorophyllan 647.
Chlorphenol, Verhalten im Tierkörper 420.
Cholalsäure s. Cholsäure.
Cholansäure 614.
Cholehämatin 650.
Choleinsäure 611.
Cholesterin 601.
Choletelin 641.
Cholezyanin 641.
Cholin 102 ff., Nachweis auch S. 295, im Fleischextrakt 352.
Cholsäure 610.
Chondroitinschwefelsäure 708.
Chondromukoid 707.
Chondrosin 708.
Chrysarobin 500.
Chrysophansäure 500.
Chylus 90 ff.

Dambonit 505.
Dambose 503.
Dehydrocholeinsäure 614.
Dehydrocholsäure 613.
Desaminoalbumin 678, 679.
Desaminoglutin 727.
Desaminokasein 694.
Desaminonitrosoglutinpepton 728.
Desoxyharnsäure 574.
Dextrine aus Stärke 214, aus Glykogen 221, Vorkommen in der Leber 230, im Muskel 237.
Dextrinoide aus Muzin 704.
Dextrose s. d-Glykose.
Diäthylketon, Verhalten im Tierkörper 318.
Diäthylmethylsulfiniumbase, im Hundeharn 370.
Diamine 289—291, im Harn bei Zystinurie 375.
Diaminoadipinsäure 288.
Diaminoäthandisulfid 366.
Diaminoazelainsäure 289.
Diaminoglutarsäure 288.
Diaminokorksäure 289.
Diaminopropionsäure 286.
Diaminosäuren 285.
Diaminosebazinsäure 289.
Diastase, Wirkung auf Stärke 214, auf Glykogen 221, Vorkommen in Pflanzen 217, in Blut und Lymphe 218, 228.
Diazetonamin, Verhalten im Tierkörper 318.
Diazine 547.
Diazoalbumin 678.
Diazoreaktion des Harns u. a. nach P. Ehrlich 480, auf Bilirubin 640.
Diazoverbindungen 474.
Dibromdiphenyl, Verhalten im Tierkörper 470.
Dichlorazeton-Natriumbisulfit, Verhalten im Tierkörper 196.
Dichlorbenzol, m- und p-, Verhalten im Tierkörper 411.
Dihydrophytosterin 608.
Dihydrourazil 554.
Diketone, Reduktion und Paarung mit Glykuronsäure im Tierkörper 196.
Diketopiperazide aus Estern der Aminosäuren 262, 304, 548, zum Nachweis von Dipeptiden 307.
Dimethylamin, Bildung aus Cholin 107.
Dimethylaminoazobenzol 478.
Dimethylaminobenzaldehyd, p-, Verhalten im Tierkörper 414, als Reagens auf Indol 449, auf Proteine 666, 704.
Dimethylanilin, Verhalten im Tierkörper 466.
Dimethylanthranilsäure, Verhalten im Tierkörper 464.
Dimethylguanidin 345.
Dimethylpyrazin 547.
Dimethyltoluidin, Verhalten im Tierkörper 467.
Dinitrobenzol, Verhalten im Tierkörper 411.
Dipeptide, Bildung bei der Hydrolyse von Proteinen, Nachweis 307.
Diphenyl, Verhalten im Tierkörper 409, 470.
Diphenylimid, Verhalten im Tierkörper 470.

Diphenylmethan, Verhalten im Tierkörper 409.
Disaccharide 201.
Disazoverbindungen 479.
Dulzit 127, Verhalten im Stoffwechsel 161, Zersetzung durch Spaltpilze 173.
Dyslysine 612.

Elaidinprobe 69.
Elastin, Hydrolyse 277, 296, 307, 722, 723.
Edestin 659 ff., Hydrolyse 296, 299.
Eiweißreaktionen 655.
Elementaranalyse 6.
Elementarbestandteile der Lebewesen 4.
Emulsin, Wirkung und Verhalten im Tierkörper 189, 190.
Endotrypsine 674.
Enkephalin 600.
Eosin 488.
Epiguanin 592, im Harn 578.
Epizuckersäure 716.
Erdöl 24.
Erdwachs 24.
Erepsin 308, 674, Wirkung auf Kasein 692.
Erstarrungspunkt der Fette 61 ff.
Erukasäure 45, Ablagerung im Fettgewebe 82, 92.
Eruzin, Bildung nach Resorption von Erukasäure 92.
Erythrit, Verhalten im Stoffwechsel 162, 167.
Erythronsäure aus Glykosamin 256.
Erythrosin 488.
Essigsäure 36, Nachweis 47, im Harn 97, Zersetzung durch Spaltpilze 174.
Essigsäureanhydrid 49.
Ester 46, Vorkommen in der Natur 50.
Estermethode von E. Fischer 274.
Eugenol, Verhalten im Tierkörper 421.
Evonymit s. Dulzit.
Exzelsin 659 ff., Hydrolyse 296.

Fellinsäure 611.
Fett 57—98, Bildung aus Kohlehydraten 183.
Fettponceau 479.
Fettsäuren, gesättigte 34, 36, ungesättigte 37, Azetessigester- und Malonsäureestersynthese 314, aus milchsaurem Kalk durch Alkalien 175, bei Spaltpilzgärungen 172 ff., im Harn 97, aus Lezithin 101, aus Eiweiß 172.
Fettwachsbildung 97.
Fibrin 675.
Fibrinferment 675.
Fibrinogen 675.
Fibrinoglobulin 675.
Fibroin der Seide 731, Hydrolyse 307.
Fikozerylalkohol, -Säure 52.
Fluorbenzoesäuren, Paarung mit Glykokoll 422.
Fluoren, Verhalten im Tierkörper 470.
Fluoreszein 487.
Formaldehyd 34, Bildung bei der Assimilation der Kohlensäure in der Pflanze 143, Verhalten im Tierkörper 196.
Formalin 34.
Formamid, Verhalten im Tierkörper 338.
Formanilid, Verhalten im Tierkörper 468.
Fruktosazin 547.
Fruktose, d- 127, Assimilation im Tierkörper 152, Übergang in Dextrose 157, 158, durch Spaltung von Rohrzucker 204.
Fuchsin 484.
Fumarsäure, Verhalten zu Spalt- und Sproßpilzen 155.
Furfurakrylsäure 415.
Furfurol, aus Pentosen 121, Verhalten im Tierkörper 414.
Furfurolsäure, Paarung mit Glykokoll 423.
Fuselölbildung 281.

Gadoleinsäure 45.
Galaktose, d-, 126, Assimilation 152, Bildung im Tierkörper 158, i- aus Zerebrosiden 600.
Gallazetophenon, Verhalten im Tierkörper 416.
Gallenfarbstoffe 639.
Gallensäuren 610.
Gallussäure 400, Verhalten im Tierkörper 423.
Gärung, alkoholische 147, Gärungsprobe 147, Gärungssaccharometer 148.
Gasolin 24.
Gelatosen 725.
Gentisinsäure, Verhalten im Tierkörper 417, 435.
Gentisinsäureäthylester 436.
Geraniol 521.
Geraniumsäure 523, Verhalten im Tierkörper 525.
Gerbstoffe 401.
Gliadin, Hydrolyse 277, 296, 297, 299, Drehungsvermögen 665.
Globin 629, Hydrolyse 296.
Globuline 656 ff., Hydrolyse 296, 299.
Glutamin 268.
Glutaminsäure 268.
Glutenfibrin, Hydrolyse 296.
Glutenin, Hydrolyse 277, 297, 299.
Glutenkasein, Hydrolyse 296.

Glutin 724.
Glutinpepton 725.
Glutokyrin 725.
Glykoalbumose 673, 674.
Glykocholeinsäure 615, 616.
Glykocholsäure 615.
Glykogen 219—238, aus Fett im Winterschlaf? 186, bei Krustazeen 257, in Hefe 238.
Glykoheptose, Assimilation im Tierkörper 154.
Glykokoll 264, Paarung mit aromatischen Säuren 422 ff., Bildung beim Abbau der Harnsäure? 575.
Glykol 30, Verhalten im Stoffwechsel 163.
Glykolyse 160.
Glykonasturtiin 378.
Glykonsäure, Verhalten im Stoffwechsel 163, 165.
Glykosamin 252 ff., aus Albumin 668, Vitellin 698, aus Mukoid 705, aus Ovariomukoid 706.
Glykosaminkohlensäureäthylester 256.
Glykosaminsäure 253.
Glykose d-, 125, Oxydation durch Oxydasen, zu Glykonsäure und Zuckersäure durch aktiven Sauerstoff, zu Glykonsäure durch Bakterien 161, Zersetzung durch Alkalien 169, Milchsäuregärung 167, Buttersäuregärung 172, Synthese in der Pflanze 141, Assimilation im Tierkörper 152, Bildung und Bestimmung in der Leber 229, 230, im Muskel 236.
Glykoside 187, schwefelhaltige 377.
Glykotropaeolin 378.
Glykozyamin, Verhalten im Tierkörper 351.
Glykozyamidin, Verhalten im Tierkörper 351.
Glykuronsäure 191, gepaarte 193.
Glyoxalin 529.
Glyoxylsäure 538 ff.
Glyzerin 31, Nachweis und Bestimmung 32, 71, Zersetzung durch Spaltpilze 174, Verhalten im Tierkörper 109, 162.
Glyzerinphosphorsäure 58, 102, im Harn? 109, Verhalten im Tierkörper 108, Zersetzung durch Bakterien 109.
Glyzerinsäure, Verhalten im Tierkörper 166, Zersetzung durch Spaltpilze 174.
Glyzinin, Hydrolyse 297.
Gorgonin 729.
Grenzkohlenwasserstoffe 20.
Guajakol, Verhalten im Tierkörper 417, 420.
Guajakolglyzerinäther 420.
Guajakolsulfosaures Natrium, Verhalten im Tierkörper 417.
Guajazetinsäure, Verhalten im Tierkörper 421.
Guanamine 343.
Guanidin 342, aus Arginin 293, Entstehung und Verhalten im Stoffwechsel 352, bei Oxydation von Ovariomukoid 706, von Nukleinsäuren 716.
Guanidinbuttersäure, aus Arginin 293.
Guanin 566, Verhalten im Tierkörper 572, bei Spaltung von Nukleinsäuren 569, 715.
Guanylsäure 717.
Gummiarten 246.

Halogene, Nachweis 5, Bestimmung 15.
Halogeneiweiß 680.
Halogenpurine 559.
Hämaterinsäure 633.
Hämatin 630 ff.
Hämatinsäuren 635 ff.
Hämatogen-Bunge 698.
Hämatoidin 635, 643.
Hämatoporphyrin 633, Verhalten im Tierkörper 644.
Hämin 630.
Hämochromagen 628 ff.
Hämoglobin 617.
Hämometer 622.
Hämopyrrol 637, Verhalten im Tierkörper 644.
Hämozyanin 664.
Hanföl 77.
Harnsäure 562, im Harn 575.
Harnstoff 324.
Haselnußöl 76.
Hefen, Wirkung auf stereoisomere Zucker 149.
Hemikollin 725.
Hemizellulosen 244.
Heteroalbumose 673, 674, Hydrolyse 298.
Heteroxanthin 592, 596.
Hexabromidprobe 69.
Hexamethylentetramin 34.
Hexite 125, Verhalten im Stoffwechsel 161.
Hippursäure 423 ff., -Ausscheidung nach Darreichung von Glykokoll und Benzoesäure 575.
Histidin 531, Bildung bei Autolyse 300.
Histone 654, Hydrolyse 296.
Histozym 426.
Homogentisinsäure 406, 434 ff.
Hordein, Hydrolyse 277, 297, 299.
Hydantoinsäure 537.
Hydrazone der Zucker 116, Zerlegung nach Ruff-Ollendorf 118.
Hydrobenzamid, Verhalten im Tierkörper 414.

Hydrobilirubin 641 ff.
Hydrochinon 391, aus Gentisinsäure im Stoffwechsel 436, im Harn nach Eingabe von Phenol 420, Paarung mit Glykuronsäure 419.
Hydrokumarsäure 404.
Hydropyrimidine 554.
Hydroshikimisäure 507.
Hydroxamprobe 364.
Hydrozimtsäure s. Phenylpropionsäure.
Hypoxanthin 560, Verhalten im Tierkörper 572, Bildung bei der Spaltung von Nukleinsäuren 569, 715.

Ichthuline 699.
Ichthylepidin 728.
Imidazol 529.
Indamine 488.
Indigo 451, 453.
Indigokarmin 453.
Indigoweiß 453.
Indikan 452.
Indoanilin 489.
Indol 448 ff., Bildung im Darm 457.
Indol-pr-3-Essigsäure 447.
Indol-pr-3-Propionsäure 447.
Indophenole 488 ff.
Indoxyl 451 ff.
Indoxylglykuronsäure 450.
Indoxylschwefelsäure 451.
Inosinsäure 570, 717.
Inosit 503.
Inulin 239.
Invertin 204.
Invertzucker 204.
Isäthionsäure aus Zystin 367, aus Taurin im Stoffwechsel? 372.
Isobutylbenzol, α-, Verhalten im Tierkörper 409.
Isocholansäure 614.
Isocholesterin 56, 606.
Isokasein 689.
Isokrotonsäure 40.
Isolaktose 210.
Isoleuzin 267.
Isomaltose 207, in der Leber 230.
Isonitrilreaktion 341, 465.
Isorizinolsäure 79.
Isosafrol, Verhalten im Tierkörper 421.
Isoserin 270.
Isovaleraldehyd, bei der Oxydation von Eiweiß 321, aus Leim 728.
Isovalin 266.
Isovanillinsäure, Verhalten im Tierkörper 400, 417.
Isozuckersäure 133, aus Glykosamin 254, aus Vitellin 698, aus Ovariomukoid 706.

Jekorin 105, 106.
Jod, Vorkommen 4, in Spongin und Kornein 728, 729.
Jodalbumosen 682.
Jodeiweiß 680.
Jodgorgosäure 730.
Jodkasein 694.
Jodoanisol 470.
Jodoformprobe 316.
Jodospongin 729.
Jodothyrin 682.
Jodphenol, p-, Verhalten im Tierkörper 417.
Jodstärke 213.
Jodzahl, Bestimmung 65, der Säuren, Triglyzeride und natürlich vorkommenden Fette 66.

Kadaverin 290, Oxydation im Stoffwechsel 301.
Kaffein 590, Entstehung in Pflanzen 595, Verhalten im Tierkörper 596.
Kakaobutter 75.
Kamphen 518, 519.
Kampher 515, 518.
Kampherglykuronsäure 195.
Kampherol 518.
Kapronitril, Verhalten im Tierkörper 359.
Karbaminsäure im Harn 331, im Blut 336.
Karbazol, Verhalten im Tierkörper 470.
Karboxylase 436.
Karnaubawachs 51.
Karnaubasäure 51.
Karon 514.
Karvakrol-Glykuronsäure 419.
Karvakrolpiperidid 419.
Karvenon 514.
Karvon 513.
Kaseid 689.
Kasein, der Kuh- 687, der Frauenmilch- 695, Hydrolyse 277, 296, 299, 307.
Kaseojodin 694.
Kaulosterin 609.
Kerasin 600.
Keratin 719, Hydrolyse 277, 296, 299.
Ketone, Verhalten im Tierkörper 196, 517.
Klupein 652, Hydrolyse 296.
Kohlehydrate 111 ff., Bildung aus Fett 185, Bestimmung in der Leber 231.
Kohlenoxyd, aus Oxalsäure 131.
Kohlenoxydhämochromogen 630.
Kohlenoxydhämoglobin 623 ff.
Kohlenstoff, Bestimmung 6.
Kohlenwasserstoffe, aliphatischer gesättigte 23, Verhalten im Tierkörper 26, ungesättigte 37, Verhalten im Tierkörper 196, aromatische 382, Ver-

halten im Tierkörper 408, hydrozyklische, gesättigte 501, ungesättigte 509, 511, Verhalten im Tierkörper 518.
Koilin 721.
Kokosnußöl 76.
Kokzerin-zerylalkohol-säure 53.
Kollagen 723.
Konchiolin 730.
Konfiguration der Zuckerarten 134, ihre Bedeutung für die Wirkung der Zymase 149, für die Verbrennung im Stoffwechsel 151.
Konglutin 662, Hydrolyse 299.
Kongorot 479.
Koniin 544.
Konydrin 544.
Koprosterin 606.
Korncin 729.
Kornikristallin 730.
Krapppurpur 499.
Kreatin 345, 534.
Kreatinin 347, 534.
Kresol 388, aus Tyrosin durch Fäulnis 428, Paarung mit Schwefelsäure 416, in Glykuronsäure 419, Oxydation 421.
Kristalline 660 ff.
Kristallviolett 485.
Krotonöl 78.
Krotonsäuren 39, 311.
Kynurensäure 458.
Kynurin 459.
Kyrine 308.
Kyroprotsäuren 695.
Kumarin, Verhalten im Stoffwechsel beim Alkaptonuriker 436.
Kumarsäure, Verhalten im Stoffwechsel beim Alkaptonuriker 436.
Kuminalkohol 410.
Kuminsäuren, Paarung mit Glykokoll 422.
Kumol, Verhalten im Tierkörper 409.

Lab 689.
Lävulinsäure aus Nukleinsäure 710, 715.
Lakkase 438.
Lakkol 438.
Laktalbumin 657, 660, Hydrolyse 277.
Laktase 208, 209.
Laktoglobulin 657.
Laktose s. Milchzucker.
Lanopalminsäure, -zerinsäure 56.
Lävulinsäure 313.
Lävulose s. Fruktose.
Lävulosurie 128.
Legumin 700, Hydrolyse 277, 297, 299.
Leichenwachsbildung 96.
Leim 724, Hydrolyse 277, 296.
Leinöl 77.
Leuchtgas 24.
Leukanilin 484.
Leukosin, Hydrolyse 277, 297.
Leukoverbindungen 477.
Leuzin 266.
Leuzinimid 266.
Leuzinsäure 266.
Lezithin 99.
Lezithinase 101, 106.
Ligroin 24.
Limonen 510, 518.
Linalool 521.
Linolensäure 45.
Linolsäure 45.
Linusinsäure 45.
Lichtgrün 483, 485.
Lophin 530.
Lupeose 245.
Luteine 640.
Lysidin 533.
Lysin 286, Übergang in Kadaverin 290, Bildung bei der Hydrolyse von Proteinen 293 ff., durch Enzym 300, Verhalten beim Zystinuriker 375.
Lysursäure.

Maisöl 78.
Malachitgrün 483.
Maleinsäure, Verhalten zu Spalt- und Sproßpilzen 155.
Malonitril, Entgiftung durch unterschwefligsaures Natrium 360.
Malonsäure 541.
Maltase, Verbreitung 215, Verhalten zu Temperaturen 215, Reversionswirkung 210.
Maltose 207, 209, in der Leber 230.
Mandelnitrilglykosid 187.
Mandelöl 76.
Mandelsäure 403.
Mannan 244.
Mannit 125, Verhalten im Stoffwechsel 161, Zersetzung durch Spaltpilze 173.
Mannose 125, Assimilation 152, Übergang in Dextrose 158.
Mannotetrose 211.
Mannozellulose 243.
Martamsäure 716.
Melanine 669.
Melanoidinsäuren 669.
Melibiose 210.
Melissinsäure 36, im Wachs 51 ff.
Menthan 509.
Menthol 512, Verhalten im Tierkörper 517.
Menthon 512, Verhalten im Tierkörper 517.
Merkaptane 368.
Merkaptursäuren 370.
Mesitylensäure, Paarung mit Glykokoll 422.

Mesityloxyd 318.
Mesoporphyrin 634.
Mesoweinsäure 132, 137.
Methämoglobin 626.
Methan 20, im Leuchtgas 24, Gärung 176, Ausscheidung durch Lunge 178.
Methylalkohol 27, Oxydation zu Ameisensäure im Organismus 107.
Methylamin, Bildung aus Cholin 107, Verhalten im Organismus 341.
Methyläthylketon 318.
Methylchlorid 21.
Methylenazur 493.
Methylenblau 492.
Methyleosin 488.
Methylglyoxalin 530, aus Traubenzucker durch Kalihydrat 170.
Methylgrün 485.
Methylguanidin 345, im Harn 350, Verhalten im Tierkörper 352.
Methylguanin-7, (Epiguanin) 592.
Methylharnstoff, im Harn nach Fütterung von Methylamin 341, von Kreatin 350.
Methylheptenon 524.
Methylhydantoin 341.
Methylhydantoinsäure 342.
Methylhydrochinon, Verhalten im Tierkörper 417.
Methylimidazol 530.
Mesitylen, Verhalten im Tierkörper 409, 410.
Mesitylensäure 410.
Methylorange 478.
Methylpentosen 124.
Methylphenylhydrazin als Reagens auf Ketosen 127.
Methylpropylketon 318.
Methylpurine 589.
Methylviolett 485.
Methylurazil, 6-, Verhalten im Tierkörper 553.
Methylxanthin-1 591, 596, -3 592, -7 (Heteroxanthin) 592, Entstehung beim Abbau von Kaffein, Theobromin und Theophyllin 597.
Melampyrit s. Dulzit.
Milchsäure 168, 169, -Gärung 167, Bildung im Muskel 237, in Organextrakten 280.
Milchzucker 208, 209, Spaltpilzgärung 173.
Mohnöl 77.
Molekulargewicht, Bestimmung 17.
Molkeneiweiß 691.
Monobromtoluol 411.
Monochlortolnol 411.
Monozyklische Terpenkohlenwasserstoffe 509.
Mukoide 702.
Murexidprobe 556.
Muskarin 106.
Muskeleiweiß 657, Hydrolyse 296.
Muskelglykogen 222.
Muzedin, Hydrolyse 296.
Muzine 702.
Myelinreaktion 100.
Mykose 206.
Myogen 657 ff.
Myosinogen- u. Myogengerinnung 675.
Myristinsäure 36, in Wachsarten 52 ff.
Myrizin 53.
Myrizylalkohol, Vorkommen in Wachsarten 51.

Neurin 106.
Neurokeratin 720, 721, Hydrolyse 296.
Neutralrot 494.
Nikotin 544.
Nitrile 260, Bildung bei der Oxydation von Eiweiß 357, Verhalten im Tierkörper 359.
Nitrobenzaldehyd, Verhalten im Tierkörper 413.
Nitrobenzoesäure, -p, aus Nitrotoluol im Tierkörper 411, Paarung mit Glykokoll 422. Daselbst auch o- und m-Verbindungen.
Nitrobenzol, Verhalten im Tierkörper 411.
Nitrobenzylalkohol, o-, aus o-Nitrotoluol im Tierkörper 411.
Nitrochitin 257.
Nitrofarbstoffe 473.
Nitroglyzerin 56.
Nitrophenole, Verhalten im Tierkörper 417.
Nitrotoluol, Verhalten im Tierkörper 411.
Nitrourazil, 5-, Verhalten im Tierkörper 553.
Nitrourazilkarbonsäure, Verhalten im Tierkörper 553.
Nukleasen 570, 717.
Nuklein 711.
Nukleinsäuren 569, 570, 711 ff.
Nukleohiston 714.
Nukleoproteide 709.
Nukleotinsäure 715.

Oktadezylalkohol 27, in Bürzeldrüse 55.
Oktylen, Oxydation und Paarung mit Glykuronsäure im Tierkörper 196.
Olein 58.
Olivenöl 76.
Ölsäure 41, Oxydation, Ozonid 44.
Ölsäureamylester, Resorption 93.
Önokarpol 52.
Orange 478, 479.
Ornithin 286, Verhalten im Stoffwechsel 301, Entstehung bei der Hydrolyse

von Protaminen 297, aus Arginin durch Baryt 292, durch Arginase 300.
Ornithursäure 287, im Harn der Vögel 423.
Orzinprobe 120, 194.
Osazone der Zucker 118.
Ovalbumin 657 ff., Hydrolyse 277, 299.
Ovarioumkoid 706.
Ovomukoid 705.
Ovovitellin 697.
Oxalan 728.
Oxalsäure 131, Verhalten im Stoffwechsel 165, aus Alloxan 574, Abbauprodukt der Harnsäure 537, aus Traubenzucker durch Spaltpilze 173, aus Proteinen durch Oxydation mit Permanganat 686, 694.
Oxalursäure 537.
Oxaminsäure, Bildung bei der Oxydation von Eiweiß 686, Verhalten im Organismus 338, 339.
Oxanilsäure 469.
Oxyaminobernsteinsäure 271.
Oxyaminokorksäure 271, 288.
Oxyaminosäuren 269.
Oxyazoverbindungen 476, 479.
Oxybenzoesäure 398, Verhalten im Tierkörper 417, 431, aus Tyrosin durch Fäulnis, Verhalten bei Fäulnis 428.
Oxybuttersäure, β-, 310 ff.
Oxydasen, Wirkung auf Traubenzucker 160, auf aromat. Alkohole u. Aldehyde 412, auf Chinonimidfarbstoffbildner 490, auf Purine 571, Beziehung zur Alkapton- und Pigmentbildung 437.
Oxydiaminosebazinsäure 288.
Oxyhämoglobin 619 ff.
Oxyhydroparakumarsäure s. β-Oxyphenylmilchsäure.
Oxykarbanil u. -säure 468.
Oxymandelsäure 404.
Oxyphenetol, Verhalten im Tierkörper 417, 419.
Oxyphenyläthylamin aus Tyrosin 428.
Oxyphenylessigsäure 404, Verhalten bei der Fäulnis 428, im Tierkörper 422, 431.
Oxyphenylmilchsäure, β-, 405, Bildung aus Tyrosin bei der Fäulnis? 428, im Tierkörper 430.
Oxyphenylpropionsäure aus Tyrosin durch Fäulnis 428, Verhalten bei der Fäulnis 428, Verhalten im Tierkörper 431.
Oxyprolin 529, Bildung bei der Hydrolyse von Proteinen 277.
Oxyprotein 683.
Oxyprotsulfonsäure 684.
Oxypurine 559.
Oxysäuren, aromatische, im Harn 405.
Ozokerit 24.
Palmitin 58.
Palmitinsäure 36, im Stoffwechsel 97.
Palmitinsäureäthylester, Resorption 93.
Palmkernöl 76.
Palmöl 75.
Parabansäure 537.
Paracholesterin 606.
Paraffine 23, Verhalten im Tierkörper 26, 92, zu Schimmelpilzen 26.
Parakasein 689 ff.
Paraleukanilin 484.
Paramuzin 705.
Paranuklein 692.
Pararosanilin 483.
Paraxanthin 591.
Paroxypropiophenon, Verhalten im Tierkörper 416.
Pektinstoffe 246.
Pennazerin 55.
Pentazetylglykose 115, Verhalten im Tierkörper 152.
Pentosen 119 ff., Bestimmung 121, in Pflanzen 122, Verhalten im Tierkörper 153, aus Hemizellulosen 241 ff., in Rohfaser 248, in Nukleinsäuren 716, Milchsäuregärung 168.
Pentosurie 123.
Pepsin, Wirkung auf Albumine 670, auf Kasein 692, auf Vitellin 698 etc.
Peptide 303.
Perjodkasein 693.
Peroxyprotsäuren aus Kasein 694.
Petroläther 24.
Petroleum 24.
Pflanzenschleim 245.
Phaseolin, Hydrolyse 277, 297.
Phaseolumatin 358.
Phaseomannit 503.
Phellandren 510, Verhalten im Tierkörper 518.
Phenanthren, Verhalten im Tierkörper 470.
Phenanthrenchinon, Verhalten im Tierkörper 470.
Phenazetin, Verhalten im Tierkörper 470.
Phenazetursäure 424, Bildung im Tierkörper 430.
Phenolglykuronsäure 419.
Phenolphtalein 487.
Phenolsulfosaures Kalium, Verhalten im Tierkörper 417.
Phenylalanin 403, 404, Fäulnis 427, Verhalten im Tierkörper 429, 430, im Stoffwechsel bei Alkaptonurie 434.
Phenylaminoessigsäure 428.
Phenylaminozimtsäure, Verhalten im Tierkörper 430.
Phenyläthylamin, aus Phenylalanin 428.
Phenetol, Verhalten im Tierkörper 420.

Phenol 388, Verhalten im Tierkörper 408, 416, Bildung bei der Fäulnis von Tyrosin und Eiweiß 428.
Phenylbrenztraubensäure, Verhalten im Stoffwechsel bei Alkaptonurie 436.
Phenylessigsäure 402, aus Phenylalanin 427, Verhalten im Tierkörper 422, 430, bei Alkaptonurie 436.
Phenylglykolsäure, Verhalten im Tierkörper 420.
Phenylglyzerinsäure, Verhalten im Stoffwechsel bei Alkaptonurie 436.
Phenylharnstoff 469.
Phenylhydrazide 130.
Phenyl-α-Milchsäure 403, Verhalten im Stoffwechsel bei Alkaptonurie 436.
Phenyl-β-Milchsäure, Verhalten im Stoffwechsel bei Alkaptonurie 436.
Phenylpropionsäure 402, Verhalten im Tierkörper 430, bei Alkaptonurie 436.
Phenylschwefelsaures Kalium 389, Verhalten im Tierkörper 420.
Phloretin 405.
Phlorogluzin 391, -Probe auf Pentosen 119.
Phloxin 488.
Phoron 318.
Phosphatide 105.
Phosphomukoide 706.
Phosphor, Nachweis 5, Bestimmung 13.
Phtaleine 486.
Phylloerythrin 650.
Phyllohämin 649.
Phylloporphyrin 648.
Phyllotaonin 647.
Phylloxanthin 647.
Phyllozyanin 647.
Phytin 504.
Phytorhodine 648.
Phytosterin 607.
Pikrinsäure 473, Verhalten im Tierkörper 417.
Pinakon, Paarung mit Glykuronsäure 195.
Pinen 511, Verhalten im Tierkörper 518.
Pinit 505.
Piperazin 548.
Piperidin 544.
Piperin 544.
Piperinsäure 544.
Piperonylsäure, Verhalten im Tierkörper 400, aus Safrol und Isosafrol 421.
Pisangzerylalkohol und -Säure 51.
Plasminsäure 715.
Polypeptidphosphorsäure 693.
Polyzyklische Terpenkohlenwasserstoffe 511.
Porphyrodextrin 214.
Prolin 528, Entstehung bei der Hydrolyse von Eiweiß 277 u. a.
Propan 23.
Propionitril, Verhalten im Organismus 359.
Propylbenzol, n-, Verhalten im Tierkörper 410.
Propylglykol, Oxydation durch Mykoderma azeti 151.
Protalbumose 673, 674, Hydrolyse 298.
Protagon 599.
Protamine 652, Hydrolyse 296, 297.
Protokatechusäure 399, Verhalten im Tierkörper 417.
Protone 653.
Pseudokumol, Verhalten im Tierkörper 410.
Pseudomuzin 705, 706.
Pseudophytosterin 608.
Psyllawachs, -Alkohol, -Säure 53, 54.
Ptomaine 289.
Pulegon 513.
Purine 558, im Harn 575.
Purinoaminasen 571.
Purinoxydasen 571.
Putreszin 290.
Pyrazindikarbonsäure 547.
Pyrazol 529.
Pyridin 542.
Pyrimidin 549 ff., Darstellung 555, aus Nukleinsäuren 569, 710.
Pyrogallol 391, Verhalten im Tierkörper 417.
Pyrrol 527.
Pyrrolidin 528.
Pyrrolidinkarbonsäure 528.
Pyrrolin 528.
Pyrrolkarbonsäure 527.

Quebrachit 505.
Querzit 503.

Raffinose 203, 210.
Reisöl 76.
Resazetophenon, Verhalten im Tierkörper 416.
Resorzin 390, Verhalten im Tierkörper 417, 419.
Respiratorischer Koeffizient 159, 183.
Rhamnosan aus Ulva lactuca 246.
Rhamnose 114, Konfiguration 140.
Rhodanwasserstoffsäure 355 ff.
Rhodeose 114, Konfiguration 140.
Rhodinal 521.
Rizinolsäure 79.
Rizinusöl 78.
Rohfaserbestimmung 247, 248.
Rohrzucker 203.
Rosanilin 482.
Rose bengale 488.

Rosolsäuren 486.
Rubin 484.
Rüböl 78.

Sabinen 511, Verhalten im Tierkörper 518.
Sabinol 515, Verhalten im Tierkörper 517.
Saccharinsäure 170, 171.
Saccharomyzes apikulatus 149.
Safranine 495.
Safrol, Verhalten im Tierkörper 421.
Saligenin 393.
Salizylaldehyd 394, Oxydation durch Oxydase 412.
Salizylamid, Verhalten im Tierkörper 417.
Salizylsäure 398, Verhalten im Tierkörper 417, 422.
Salizylursäure 398.
Salmin 652, Hydrolyse 296–298.
Salminsäure 715.
Sarkosin, Verhalten im Tierkörper 341.
Sativinsäure 45.
Säureamide 260, 261.
Säurechloride 48.
Säurefuchsin 484.
Säuregrün 483.
Säurezahl 63.
Schleimsäure 133, Zersetzung durch Spaltpilze 174, durch Oxydation eines Aminozuckers aus Mukoid 707.
Schmelzpunkt-Bestimmung 4, der Fette 61 ff.
Schwefel, Nachweis 5, Bestimmung 13, 15, oxydierter und nichtoxydierter des Harns 353, Nachweis und Bestimmung des nicht oxydierten 354.
Schwefelsäure, gepaarte, im Harn 418, 456.
Schwefelwasserstoff im Harn 354.
Seidenfibroin, Hydrolyse 277.
Seidenleim 731, Hydrolyse 277.
Seifen im Darmkanal 90, Giftwirkung 90, 93.
Seignettesalz 132.
Seliwanoffs Reaktion 127.
Semiglutin 725.
Seminase 245.
Senföle 378.
Senfölreaktion 465.
Serikoin 731.
Serin 269, 731.
Serizin 731.
Serumalbumin 657 ff., Hydrolyse 277, 299.
Serumglobulin 657 ff., Hydrolyse 277.
Serummukoid 706.
Sesamöl 78.
Shikimisäure 508.
Sinalbin 378.
Sinapin 378.
Sinapinsäure 378.
Sinigrin 378.
Sinistrin 707.
Skatol 449.
Skatolessigsäure 447.
Skatolkarbonsäure 448.
Skatoxylschwefelsäure 451.
Skombrin 652, Hydrolyse 293.
Sonnenblumenöl 77.
Sorbit, Verhalten im Tierkörper 161.
Sorbose 128, Verhalten im Tierkörper 152.
Sorbosebakterien, Oxydation von Polyalkoholen 151 und Zuckern 161.
Sphingosin 601.
Spongin 728.
Spongomelanoidin 729.
Spongosterin 607.
Stachyose 211.
Stärke 212 ff., Bestimmung im Kot (St. Weiser-A. Zaitschek) 248.
Stearin 58.
Stearinsäure 36, Abbau im Stoffwechsel 97.
Stearinsäureäthylester, Resorption 93.
Stereoisomerie der Zuckerarten 134, der Aminosäuren 264, der Zystine 363 etc.
Stickoxydhämoglobin 626.
Stickstoff, Nachweis 5, Bestimmung nach Dumas 9, nach Kjeldahl 11, bei Fäulnis 325, Verteilung auf Eiweißspaltungsprodukte 298.
Strukturisomerie 29.
Sturin 652, Hydrolyse 296.
Sudan 479.
Sulfanilsäure 466.
Sulfhämoglobin 628.
Sumpfgasgärung der Ameisen- und Essigsäure 176, der Zellulose 243.
Sylvestren 510.
Syntonin, Hydrolyse 277, 298.
Syringin, Verhalten im Tierkörper 198.
Szyllit 505.
Szymnol 609.

Tanazeton 514, Verhalten im Tierkörper 517.
Tannin 400.
Tartronsäure, Verhalten im Tierkörper 165, 166.
Taurin 367.
Taurocholsäure 616, Bildung im Tierkörper 374.
Taurokarbaminsäure 372.
Tellurmethyl aus Cholin und Tellur 108.
Terpin 512.
Terpinen 510.
Terpineol 513.

Terpinolen 509.
Tetraoxyaminokapronsäure 271.
Tetrazoverbindungen 479.
Tetrose 145.
Theobromin 590, in Pflanzen 594, Verhalten im Tierkörper 597.
Theophyllin 591, Verhalten im Tierkörper 597.
Thiazine 491.
Thiomilchsäuren 366.
Thionin 492.
Thiophen, Verhalten im Tierkörper 414.
Thiophensäure im Tierkörper aus Thiophen 415, Verhalten im Tierkörper 423.
Thrombin 675.
Thujon 514, Verhalten im Tierkörper 517.
Thymin 551, bei Spaltung von Nukleinsäuren 569, 715; s. auch Pyrimidine.
Thyminsäure 715.
Thymol, Verhalten im Tierkörper 421.
Thymolglykuronsäure 419.
Thymotinpiperidid 419.
Thymushiston 655, Hydrolyse 296.
Thymusnukleinsäure 712 ff.
Thyreoglobulin 682.
Thyrojodin 682.
Tiglinsäure 40.
Toluidin 467.
Toluhydrochinon 435.
Toluol, Verhalten im Tierkörper 410, zu Oxydasen 412.
Toluylenblau 490.
Toluylenrot 494.
Toluylsäure 410, Verhalten im Tierkörper 422.
Traubensäure 132, Verhalten im Tierkörper 151.
Traubenzucker s. d-Glykose.
Trehalase 206.
Trehalose 206.
Tribrombilirubin 640.
Tribromphenol 388, Verhalten im Tierkörper 417.
Trimethylamin 103, in Pflanzenteilen 107, Bildung aus Cholin bezw. Lezithin bei Autolyse und Fäulnis 107.
Trimethyläthylen, Verhalten im Tierkörper 196.
Trimethylglyoxalin 530.
Triolein 58.
Tripalmitin 58.
Triphenylmethan, Verhalten im Tierkörper 409.
Tristearin 58.
Tritikonukleinsäure 716.
Tropaeolin 478.
Trypsin, Wirkung auf Albumin 674, auf Kasein 692 etc., auf Polypeptide 306.
Tryptophan 444 ff.
Tunizin 250.
Tungöl 77.
Tyrosin 405, Verhalten bei Fäulnis 428, im Tierkörper 430, bei Alkaptonurie 434.
Tyrosinase 438.
Tyrosinhydantoin 430.
Tyrosinschwefelsäure 431.

Unterschweflige Säure, im Harn 354, 374.
Uraminobenzoesäure 413.
Uraminosäuren 340.
Urazil 550, bei Spaltung von Nukleinsäuren 569, 715.
Urikolyse 573.
Urobilin 642.
Urochloralsäure 195.
Uroleuzinsäure 434.
Urotropin 34.
Uroxansäure 535.

Valeriansäure 36, Bildung im Stoffwechsel von Askariden 178.
Valin 265.
Vanillin 394, Verhalten im Tierkörper 414.
Vanillinsäure, Verhalten im Tierkörper 400, 417.
Vaselin 24.
Veratrumsäure, Verhalten im Tierkörper 400.
Verseifung der Fette 60, 61.
Verseifungszahl 63.
Vesuvin 478.
Vinylsulfid 379.
Vitellin 696 ff., Hydrolyse 277.
Vitiatin 352.
Volemit 114.

Wachs 50 ff., fossiles 24.
Walnußöl 77.
Walratöl 55.
Weinsäure 132, Konfiguration 136, Verhalten im Tierkörper 151, Bildung in Pflanzen 540, Zersetzung durch Spaltpilze 174.
Weizenmehlöl 76.
Wollfett 56.

Xanthin 561, Verhalten im Tierkörper 570 ff., aus Nukleinsäure 715.
Xanthoprotein 683.
Xanthoproteinsäurereaktion 666.
Xylan 244.
Xylidinazetat, Reagens auf Furfurol 121, auf Methylfurfurol 124.
Xylylsäure 410.
Xylose 122, Bildung aus Glykuronsäure 200.

Zein, Hydrolyse 296, 297, 299.
Zellose 243.
Zellulosen 242 ff.
Zerebrin 600.
Zerebron 600.
Zeroten 51.
Zerotinsäure 36, in Wachsarten 51 ff.
Zerylalkohol, Vorkommen in Wachsarten 51 ff.
Zetylalkohol 27, im Walrat 55.
Zetylester, Verhalten im Darm 93.
Zinkmethyl 22.
Zimtsäure 403, Verhalten beim Alkaptonuriker 436.
Zineol 513.
Zitral 521, Verhalten im Stoffwechsel 525.
Zitronellal 521, Verhalten im Stoffwechsel 525.
Zitronensäuregärung des Traubenzuckers 177.
Zucker s. Mono- bezw. Disaccharide.
Zuckersäure, d- 133, Verhalten im Tierkörper 165.
Zyanessigsäure, Verhalten im Tierkörper 359.
Zyanguanidin 345.
Zyanhämochromogen 630.
Zyanhämoglobin 627.
Zyanwasserstoff s. Blausäure.
Zyklogeraniumsäure 523, Verhalten im Stoffwechsel 525.
Zyklohexanole 503.
Zyklohexanolkarbonsäuren 507.
Zyklopterin 296.
Zymase 149.
Zymol, Verhalten im Tierkörper 410, Oxydation durch Licht 412.
Zysteine 363, 364.
Zysteinsäure 366.
Zystin 361, 364.
Zytase 243.
Zytosin 550, bei Hydrolyse von Nukleinsäuren 509, 586, 710 ff.

Berichtigungen.

S. 296. Die Zahlen Kasein 3,75, 9,50, 6,98, 9,48 sind nicht Gewichtsprozente der Substanz, sondern Prozente des Gesamtstickstoffs.

Globin liefert 10,96 Histidin und 5,42 Arginin.

S. 297. Im Kopf der Tabelle sind Ammoniak, Lysin, Arginin, Histidin in umgekehrter Reihenfolge zu setzen.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Lage der Absorptionsmaxima in den Streifen der Absorptionsspektra des Oxyhämoglobins und seiner Abkömmlinge.

Lage der Absorptionsmaxima in den Streifen der Absorptionsspektra des Oxyhämoglobins und seiner Abkömmlinge nach L. Lewin, A. Miethe und E. Stenger[1]).

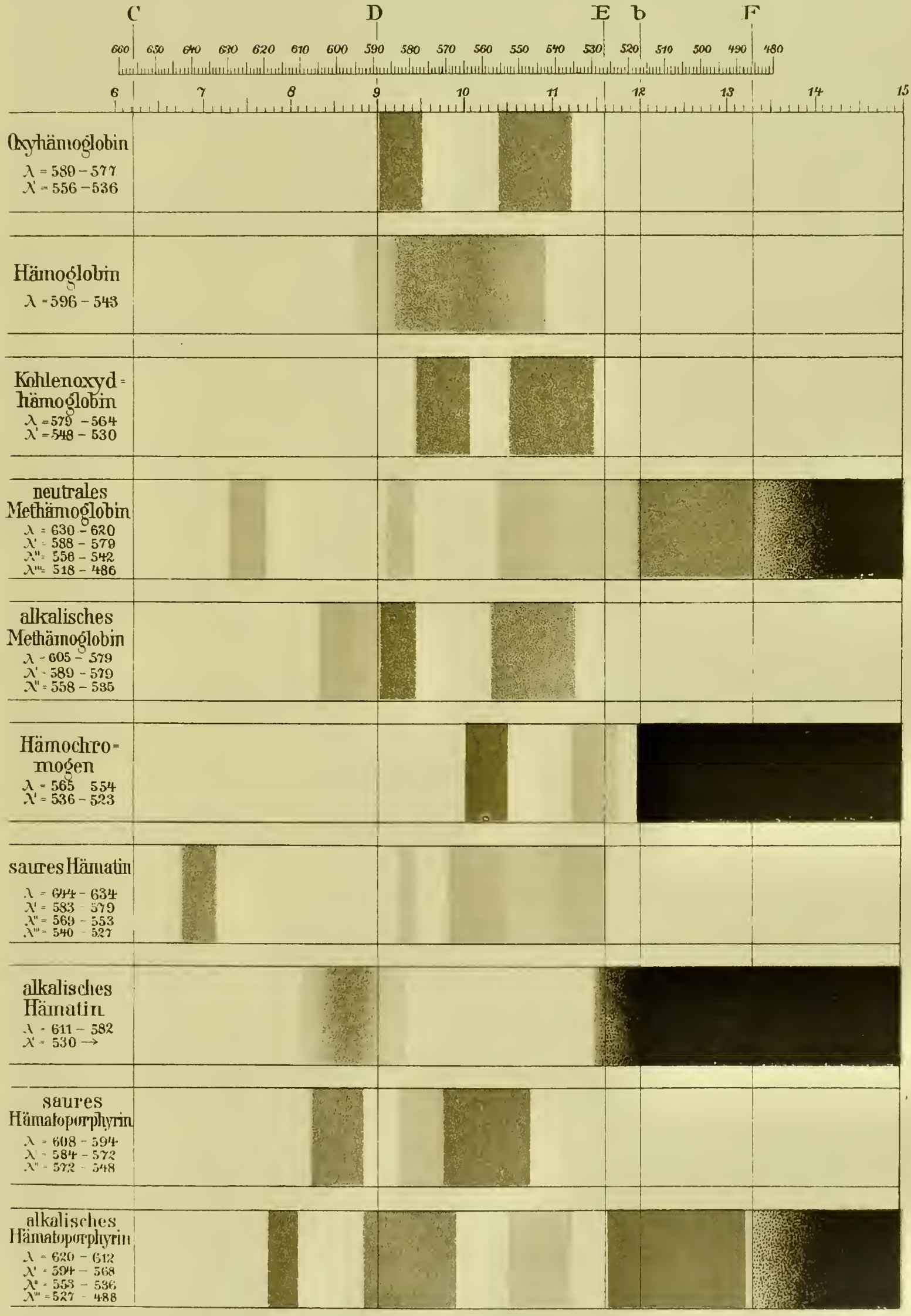
	660	640	620	600	580	560	540	520	500	480	460	440	420	400	380
Blut					577		537						415		
Oxyhämoglobin					579		542						415		
Hämoglobin						559						429			
Kohlenoxydhämoglobin aus Oxyhämoglobin					570		542						416		
Methämoglobin, rein, neutral			626		575		533		499				410		
Methämoglobin, rein, alkalisch				608	579		540		493				415		
Hämatin, sauer aus Blut	659				578		535								390[2])
Hämatin, sauer rein, gelöst in Azeton		630					540		502					402[2])	
Hämatin, alkalisch aus Blut u. rein, in Wasser gelöst			616		568		540					428[2])			
Hämatin, alkalisch rein, gelöst in Azeton					580	560		524							380[2])
Hämochromogen aus Oxyhämoglobin						556	530						411		
Hämochromogen aus Hämatin						558		526							385
Hämin, mit Natronlauge gelöst			612		567									390	
Sulfhämoglobin		623			579		542						423		
Hämatoporphyrin, sauer aus Blut				598	575		553							404	
Hämatoporphyrin, sauer rein (Nencki)				593	571		550 540		520 510					403	380
Hämatoporphyrin, alk. aus Blut		624			574		544		509					404	
Hämatoporphyrin, alk. rein (Nencki)			614			563	535		501		461			388	
Mesoporphyrin, rein, sauer			608	589	567		546							399	
Mesoporphyrin, rein, alkalisch, mit Ammoniak gelöst	633	615			583	560	535		501		463			402	

[1]) E. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 80 (1907).

[2]) Einseitige Absorption nach Ultraviolett, beginnend mit der angegebenen Wellenlänge.

Spektraltafel

Absorptionsspektra des Oxyhämoglobins und seiner Abkömmlinge.



Nach E. Ziemke und Franz Müller (Arch. f. Physiologie 1901. Suppl. 177.)

Verlag von Julius Springer in Berlin N.

Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. (1899 bis 1906.) Von **Emil Fischer.**
Preis M. 16,—; in Leinwand gebunden M. 17,50.

Untersuchungen in der Puringruppe. (1882—1906.) Von **Emil Fischer.**
Preis M. 15,—; in Leinwand gebunden M. 16,50.

Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente. Von **Emil Fischer.** Erscheint im Januar 1909.

Organische Synthese und Biologie. Von **Emil Fischer.** Preis M. 1,—.

Die physikalischen und chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Verbindungen. Von Dr. **Wilhelm Vaubel,** Privatdozent an der technischen Hochschule zu Darmstadt. Zwei Bände. Mit 95 Textfiguren. Preis M. 24,—; in Leinwand gebunden M. 26,40.

Lehrbuch der theoretischen Chemie. Von Dr. **Wilhelm Vaubel,** Privatdozent an der technischen Hochschule zu Darmstadt. Zwei Bände. Mit Textfiguren und 2 lithogr. Tafeln.
Preis M. 32,—; in Leinwand gebunden M. 35,—.

Ludwig Boltzmann urteilt über das Buch: . . . Bücher über theoretische Chemie schießen eins nach dem andern wie Pilze aus der Erde, die Aufgabe, die zu lösen ist, ist jedoch keine leichte. Eines der besten Werke darüber ist das von Vaubel. . . . Es wird gewiß jeder darin reiche Belehrung finden, der Auskunft sucht über irgend eine Tatsache des ausgedehnten Gebietes, wo die Chemie sich der Physik zu nähern beginnt, oder wo umgekehrt die Physik nicht ohne Beiziehung der Begriffe der Chemie auskommt.

Anleitung zur quantitativen Bestimmung der organischen Atomgruppen. Von Dr. **Hans Meyer,** Professor an der Deutschen Universität in Prag. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit Textfiguren. In Leinwand gebunden Preis M. 5,—.

Vorlesungen über Physiologie. Von Dr. **M. von Frey,** Professor der Physiologie und Vorstand des Physiologischen Instituts an der Universität Würzburg. Mit zahlreichen Textfiguren.
In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Chemie der organischen Farbstoffe. Von Dr. **Rudolf Nietzki,** o. Professor an der Universität zu Basel. Fünfte, umgearbeitete Auflage.
In Leinwand gebunden Preis M. 8,—.

Allgemeine und physiologische Chemie der Fette. Für Chemiker, Mediziner und Industrielle. Von **F. Ulzer** und **J. Klimont.** Mit 9 Textabbildungen.
Preis M. 8,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Höhere Mathematik für Studierende der Chemie und Physik und verwandter Wissensgebiete. Von **J. W. Mellor.** In freier Bearbeitung der zweiten englischen Ausgabe herausgegeben von Dr. **Alfred Wogrinz** und Dr. **Arthur Szarvassi.** Mit 109 Textfiguren. Preis M. 8,—.

Naturkonstanten in alphabetischer Anordnung. Hilfsbuch für chemische und physikalische Rechnungen mit Unterstützung des Internationalen Atomgewichtsausschusses herausgegeben von Prof. Dr. **H. Erdmann,** Vorsteher, und Privatdozent Dr. **P. Köthner,** erstem Assistenten des Anorganisch-Chemischen Laboratoriums der Königlichen Technischen Hochschule zu Berlin. In Leinwand gebunden Preis M. 6,—.

Landolt-Börnstein, Physikalisch-Chemische Tabellen. Dritte, umgearbeitete und vermehrte Auflage unter Mitwirkung zahlreicher Physiker und Chemiker und mit Unterstützung der Königlich Preußischen Akademie der Wissenschaften herausgegeben von Dr. **Richard Börnstein,** Professor der Physik an der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin, und Dr. **Wilhelm Meyerhoffer,** Professor, Privatdozent an der Universität zu Berlin. In Moleskin gebunden Preis M. 36,—.

Quantitative Analyse durch Elektrolyse. Von **Alexander Classen.** Fünfte Auflage in durchaus neuer Bearbeitung. Unter Mitwirkung von **H. Cloeren.** Mit 54 Textabbildungen und 2 Tafeln.
In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Seit Juni 1906 erscheint:

Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Berlin, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **F. Hofmeister**-Strassburg i. E., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin

unter Mitwirkung von

L. Asher-Bern, **J. Bang**-Lund, **G. Bertrand**-Paris, **A. Bickel**-Berlin, **F. Blumenthal**-Berlin, **Chr. Bohr**-Kopenhagen, **F. Bottazzi**-Neapel, **G. Bredig**-Heidelberg, **A. Durig**-Wien, **F. Ehrlich**-Berlin, **G. Embden**-Frankfurt am Main, **S. Flexner**-New York, **S. Fränkel**-Wien, **E. Freund**-Wien, **U. Friedemann**-Berlin, **E. Friedmann**-Berlin, **O. v. Fürth**-Wien, **G. Galeotti**-Neapel, **H. J. Hamburger**-Groningen, **A. Heffter**-Berlin, **W. Henbner**-Göttingen, **R. Höber**-Zürich, **M. Jacoby**-Heidelberg, **R. Kobert**-Rostock, **M. Kumagawa**-Tokio, **D. Kurajeff**-Charkow, **F. Landolf**-Buenos Aires, **L. Langstein**-Berlin, **P. A. Levene**-New York, **L. von Liebermann**-Budapest, **J. Loeb**-Berkeley, **A. Loewy**-Berlin, **A. Magnus-Levy**-Berlin, **J. A. Mandel**-New York, **L. Marchlewski**-Krakau, **P. Mayer**-Karlsbad, **L. Michaelis**-Berlin, **J. Morgenroth**-Berlin, **W. Nernst**-Berlin, **W. Ostwald**-Leipzig, **W. Palladin**-St. Petersburg, **W. Pauli**-Wien, **R. Pfeiffer**-Königsberg, **E. P. Pick**-Wien, **J. Pohl**-Prag, **Ch. Porcher**-Lyon, **F. Roehmann**-Breslau, **S. Salaskin**-St. Petersburg, **N. Sieber**-St. Petersburg, **M. Siegfried**-Leipzig, **Zd. H. Skraup**-Wien, **S. P. L. Sörensen**-Kopenhagen, **K. Spiro**-Strassburg, **E. H. Starling**-London, **F. Tangl**-Budapest, **H. v. Tappeiner**-München, **H. Thoms**-Berlin, **J. Traube**-Charlottenburg, **A. J. J. Vandevelde**-Gent, **A. Wohl**-Danzig, **J. Wohlgemuth**-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Preis des Bandes von 30—36 Bogen M. 12,—.

Die Zeitschrift bringt nur Originalmitteilungen biologischen Inhaltes aus den Gebieten der physiologischen, pathologischen, klinischen sowie physikalischen Chemie, Pflanzenphysiologie, Bakteriologie, Immunitätsforschung, Pharmakologie, experimentellen Pathologie, Veterinärkunde, Landwirtschaftslehre usw.

Für baldige Veröffentlichung der Arbeiten — möglichst 4 Wochen nach Eingang — wird Sorge getragen. Die Verfasser erhalten 60 Separata gratis, weitere gegen Berechnung. Für den Bogen wird ein Honorar von M. 40,— gezahlt.